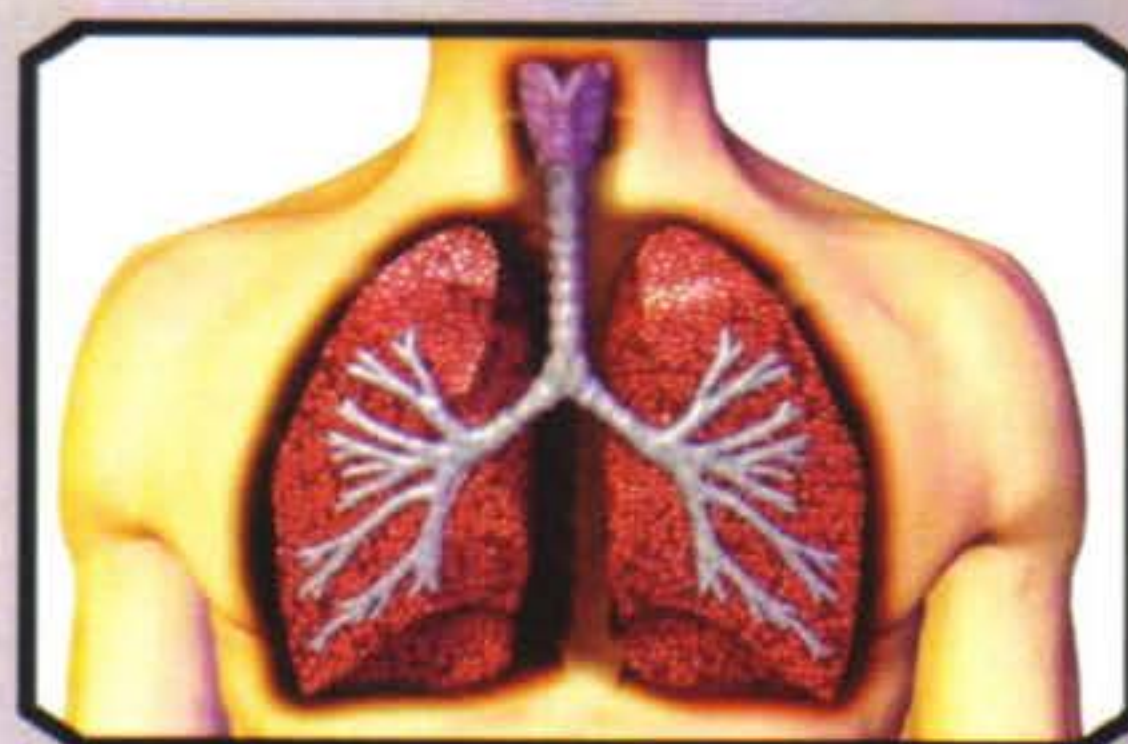
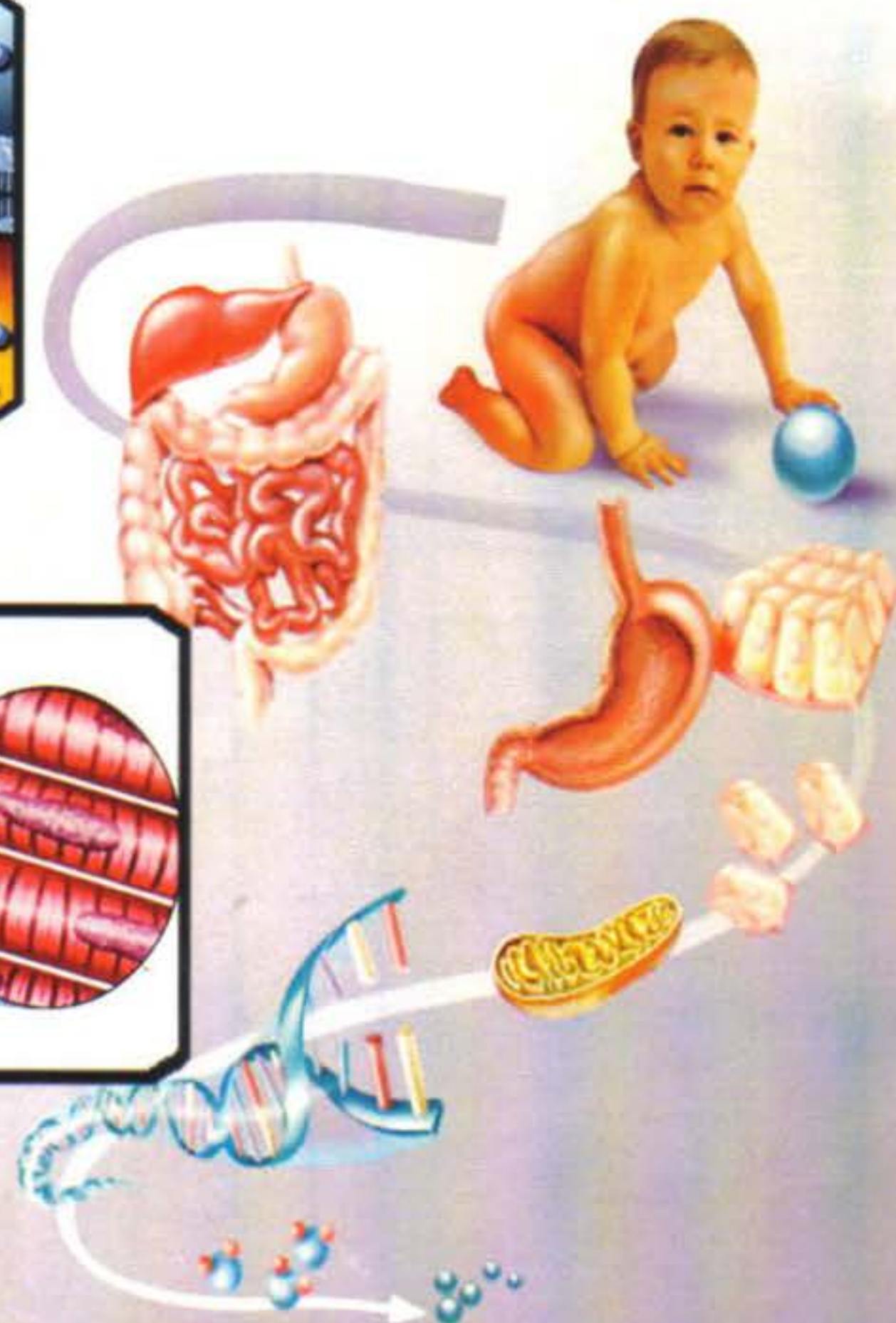
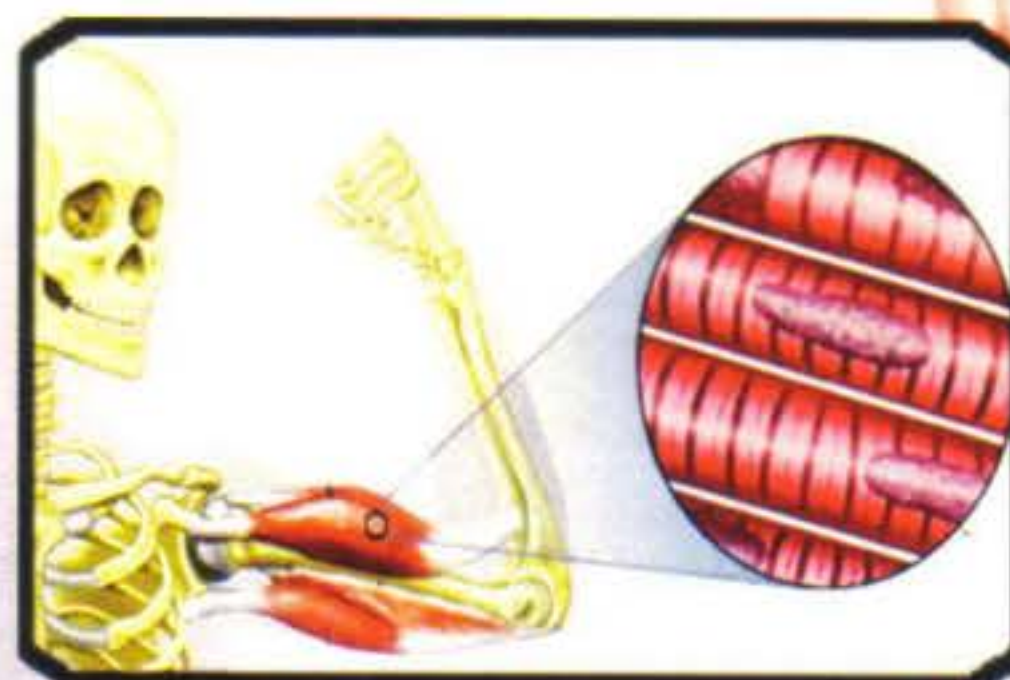
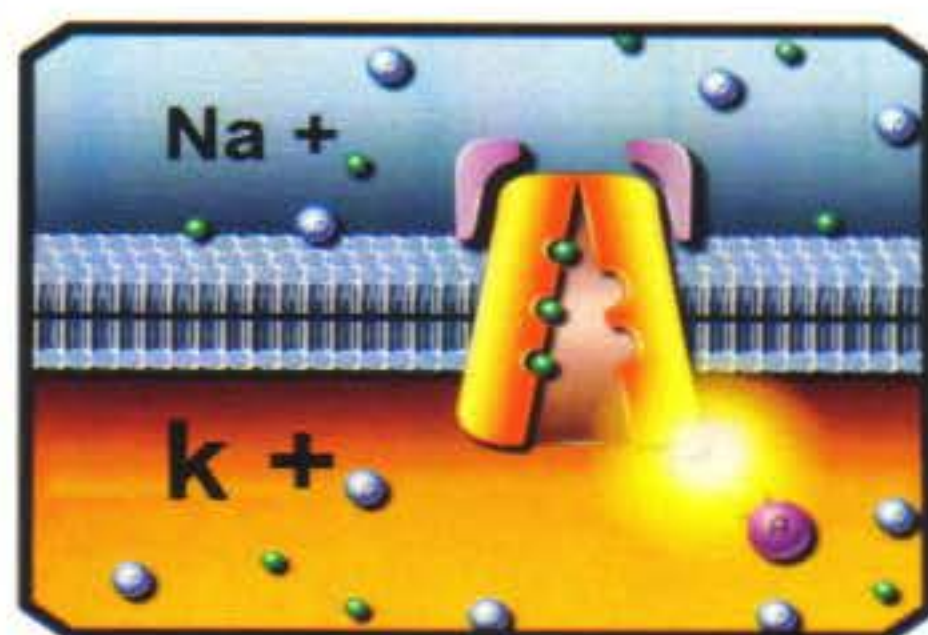


Sub redacția
Gheorghe PETRESCU

ESENȚIAL ÎN FIZIOLOGIE



Vol. II

Editura UMF „Gr.T.Popa” Iași
2009

ESENȚIAL ÎN FIZIOLOGIE

Sub redacția: Prof. Dr. Gheorghe Petrescu

Implicații funcționale ale elementelor chimice

Fiziologie celulară generală

Fiziologia celulei nervoase

Fiziologia celulei musculare

Fiziologia respirației

Lista de autori:

Irina Luciana Dumitriu

Șef de lucrări UMF "Gr T Popa" Iași

Bogdan Gurzu

Șef de lucrări UMF "Gr T Popa" Iași

Gheorghe Petrescu

Profesor UMF "Gr T Popa" Iași

Mihai Dinu Scutaru

Profesor UMF "Gr T Popa" Iași

Simona Mihaela Slătineanu

Profesor UMF "Gr T Popa" Iași

**Editura UMF "Gr T Popa" Iași
2009**

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Esențial în Fiziologie – Vol. II / sub redacția:

Gheorghe Petrescu – Iași: Editura Gr. T. Popa, 2009

Bibliogr.

ISBN 978-973-7682-85-7

Referenți științifici

Prof. Dr. Georgeta MIHALAȘ - UMF "V. Babeș" Timișoara

Dr. Herbert AXELRAD – CHE Pitié-Salpêtrière Paris

Tehnoredactare computerizată: Irina Luciana DUMITRIU

Simona Mihaela SLĂTINEANU

Bogdan GURZU

Coperta: dr. Adrian NECULA

student Ioana Ștefania CIUREANU

Editura „Gr. T. Popa”

Universitatea de Medicină și Farmacie Iași

Str. Universității nr. 16

Toate drepturile asupra acestei lucrări aparțin autorilor și Editurii „Gr.T. Popa” Iași. Nici o parte din acest volum nu poate fi copiată sau transmisă prin nici un mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere, fără permisiunea scrisă din partea autorului sau a editurii.

CUPRINS

INTRODUCERE IN STUDIUL FIZIOLOGIEI	10
IMPLICATII FUNCTIONALE ALE PRINCIPALELOR ELEMENTE CHIMICE	14
Elemente plastice	16
Elemente minerale	32
Oligoelemente	52
FIZIOLOGIE CELULARA GENERALA	84
Suprafata celulara	84
Ectoplasma	84
Compozitia chimica a membranei celulare	84
Arhitectura membranei celulare	86
Zona de microvecinatate celulara	88
Funcțiile membranei celulare	92
Transport prin membrane biologice	92
Transport pasiv	92
Difuziunea simpla	92
Osmoza	94
Difuziunea facilitata	96
Transport pasiv al moleculelor hidrosolubile	96
Canale ionice	98
Transportori (carriers)	100
Ionofori	100
Transport activ	102
Transportul macromoleculelor	104
Endocitoza	104
Exocitoza	104
Transcitoza	104
Permeabilitate membranara	104
Membrana celulara si transmiterea de informatii intercelulare	106
Electrofiziologia membranei celulare	108
Activarea celulara pe cale umorala	110
Receptori celulari	110
Interactiune mesageri extracelulari - receptori celulari	114
Agonisti - antagonisti	116
Mesageri intracelulari	118
Sistem de mesageri secunzi adenilatciclazici	118
Sistem de mesageri secunzi guanilatciclazici	122
Rolul de mesager secund al calciului	122
Sistemul de mesageri secunzi derivat din fosfatidil inozitol	124
Modificari la nivelul nucleului celulei	126
Glosar de termeni	128

FIZIOLOGIA NEURONULUI	130
Excitabilitatea	130
Parametrii excitabilitatii neuro-musculare	132
Electrotonus fiziologic	138
Potential de actiune neuronal	140
Variatii ale excitabilitatii neuronului in cursul derularii potentialului de actiune	150
Conductibilitatea	152
Electronervograma	156
Metabolismul neuronului	162
Sinapsa	162
Etapele transmiterii sinaptice	164
Modalitati de raspuns postsinaptic	166
Mediatia colinergica	168
Mediatia catecolaminergica	172
Serotonina	178
GABA	178
Histamina	180
Mediatia purinergica	180
Neuropeptide	180
Peptide opioide	182
Substanta P	182
Alte neuropeptide	182
 FIZIOLOGIA CELULEI MUSCULARE	 184
Fiziologia muschiului striat scheletic	184
Clasificarea muschilor	184
Structura fibrei musculare scheletice	184
Etapele producerii contractiei muschiului striat in organism	190
Mecanismul molecular al contractiei	192
Tipuri de contractii musculare	196
Componenta activa si componenta pasiva a fortei musculare	198
Oboseala musculara	200
Electromiografia	200
Fiziologia muschiului neted	202
 FIZIOLOGIA RESPIRATIEI	 212
Funcțiile aparatului respirator	212
Morfologia functionala a sistemului toraco-pulmonar	214
Circulatia pulmonara	230
Etapele respiratiei	248
Ventilatia pulmonara	248
Mecanica ventilatiei	248
Reglarea ventilatiei	270
Hematoza pulmonara	278
Transportul sangvin de gaze respiratorii	280
Etapa tisulara a respiratiei	284
Respiratia in perioada prenatala	286
Respiratia la nou nascut	288

Introducere in studiul fiziologiei

Confortul biologic al celulei – *unitatea morfologica si functionala de baza a organismului* consta in posibilitatea unor schimburi bidirectionale cu mediul ambiant, prin care sa-i fie asigurat:

- aportul de substante (plastice si energetice)
- eliminarea produsilor de catabolism

Celulele organismului sunt plasate in structuri complexe (tesuturi), iar realizarea la parametri optimi a celor doua conditii implica participarea unui mediu ambiant lichid (spatiul interstitial).

Importanta pentru viata celulelor a acestui ambient a fost semnalata pentru prima data in 1870 de catre Claude Bernard. Celulele "condamnate la imobilitate" nu pot veni in contact direct cu mediul

extern, dar sunt inconjurate de un lichid a carui compozitie ramane constanta: "*la fixité du milieu interior est la condition de la vie libre*".

Notiunea de mediu intern defineste compartimentul lichidian extracelular. Desi referintele uzuale privesc in special lichidul extravascular (plasma) si cel interstitial, nu trebuie omis compartimentul transcelular (LCR, lichid sinovial, umoarea apoasa, corp vitros), redus cantitativ si exclus de la regulile generale ale homeostaziei hidroelectrolitice.

Asigurarea aportului necesar si evacuarea optima a deseurilor de metabolism celular se pot realiza numai daca spatiul interstitial si sectorul intravascular isi mentin constanta compozitia.

Homeostazie = capacitatea organismelor de a se mentine cu caracteristicile lor functionale constante intr-un mediu de viata variabil.

Evolutie filogenetica: organisme **se izoleaza** de mediul inconjurator



isi creeaza o **independenta** structurala si functionala
fata de conditiile variabile ale mediului

Homeostazia - poate fi definita ca tendinta de independenta a organismelor vii:

mediu variabil = constanta biologica = supravietuire

Incapacitate de a mentine parametrii in limite constante ⇒ starea de boala

- se realizeaza prin mecanisme active, considerate mecanisme de ajustare care au rolul de a readuce la o valoare considerata normala (optima pentru functionalitatea intr-un anumit moment) a unui anumit parametru

Exemplu: mecanismul de feedback

a) mecanism de feed - back negativ:

- parametru modificat → corectarea modificarii

b) mecanism de feed - back pozitiv ("cerc vicios")

- efectele produse sunt in acelasi sens
(accentueaza stimulul declansator)



Figura 1. Spatiu interstitial

1 – celule; 2 – mediu interstitial;
3 – capilar sanguin cu elemente figurate;
4 – capilar limfatic

Mecanism de feed - back negativ:

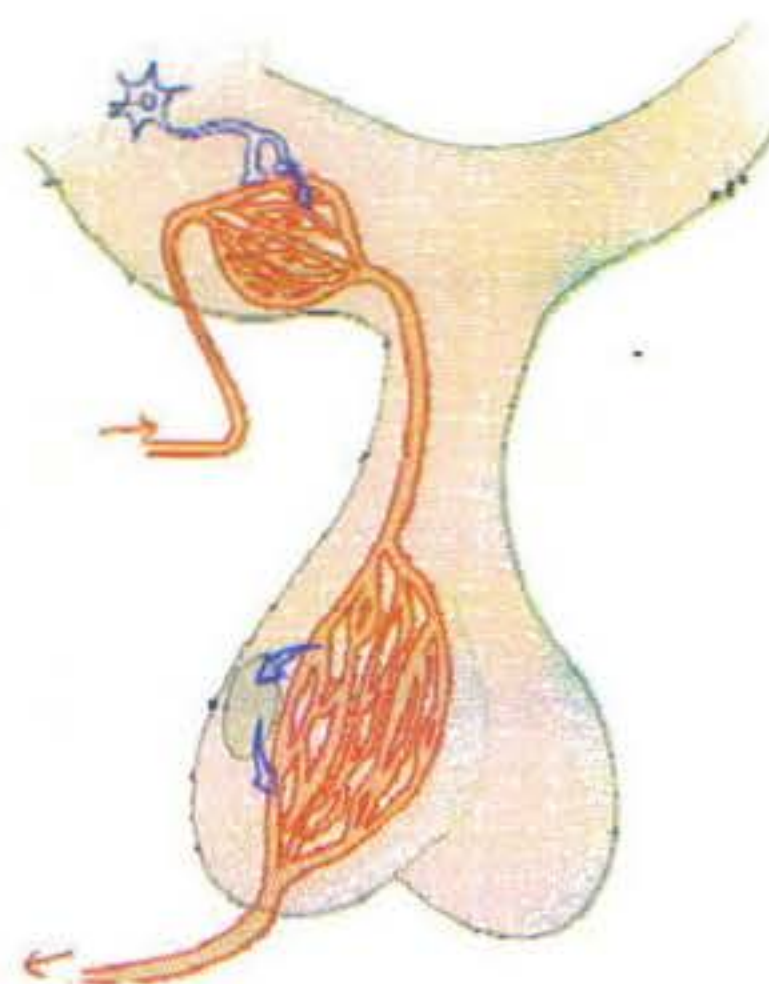
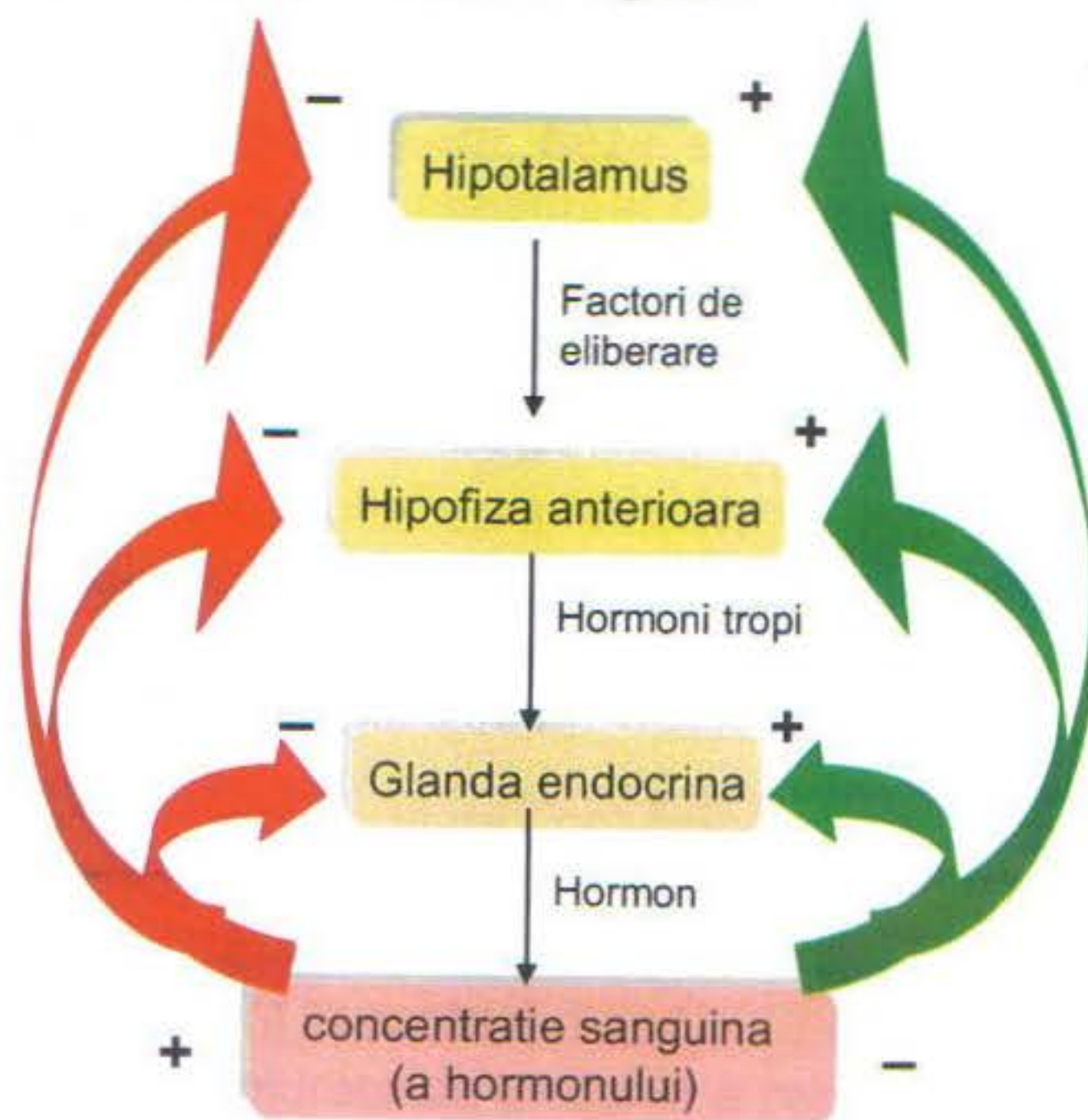


Figura 2. Exemplu de mecanism de feed-back negativ

Mecanism de feed - back pozitiv

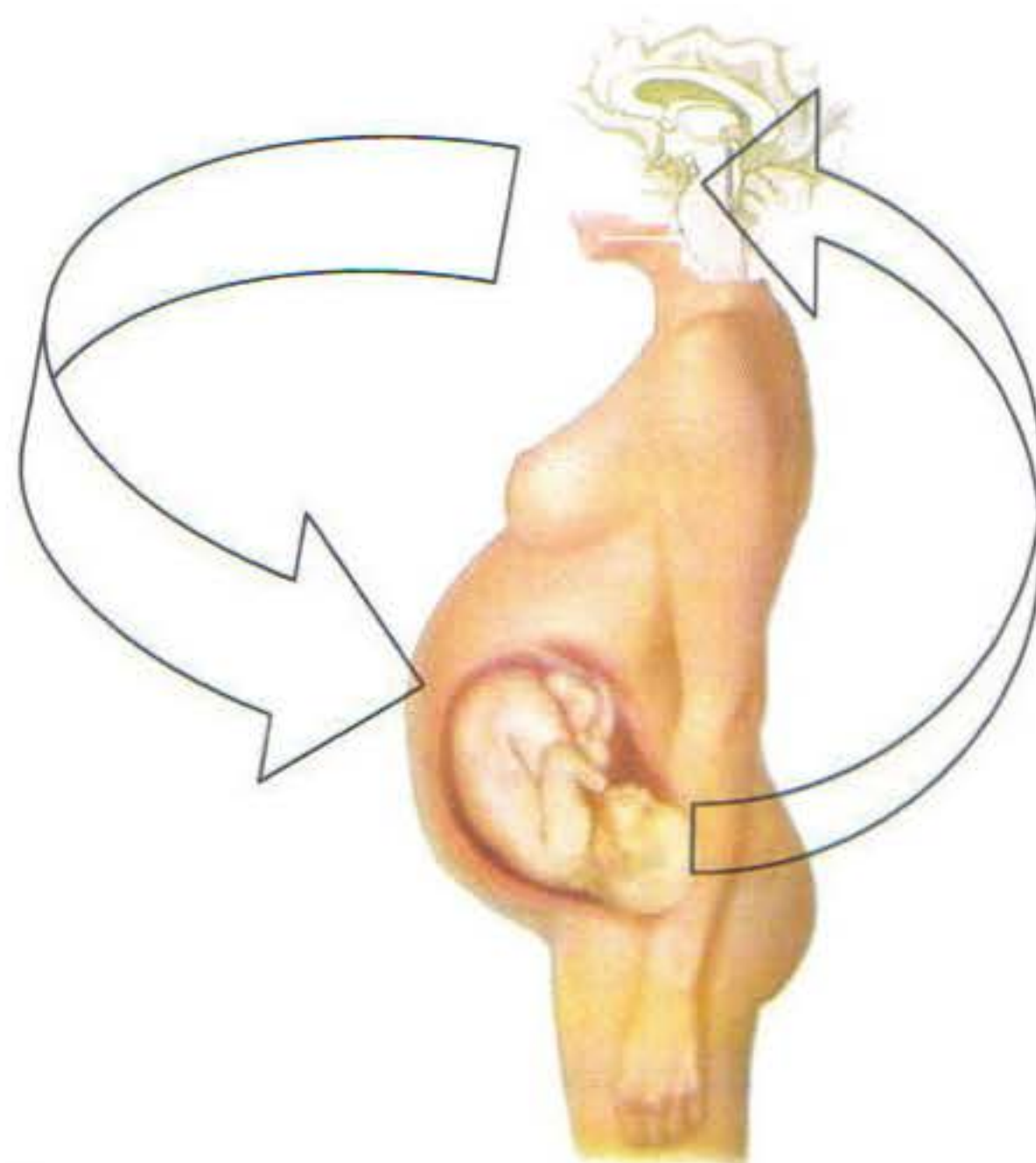


Figura 3. Exemplu de mecanism de feed-back pozitiv.
 apasarea colului uterin de catre capul fetusului declanseaza
 secretie de ocitocina → stimularea contractiilor uterine →
 accentuarea apasarii capului fetal pe col → secretie de ocitocina
 → accentuarea contractiilor uteine

IMPLICATII FUNCTIONALE ALE PRINCIPALELOR ELEMENTE CHIMICE

In structura chimica a materiei vii de regasesc in proportii diferite numeroase elemente prezente si in materia ne - vie.

Elementele din structura materiei vii au proprietati comune care faciliteaza incorporarea in structuri vii (cu proprietati de metabolism si reproducere)



Figura 4. Proportii elementelor minerale in scoarta terestra si in organismul uman (bibliografie)

- majoritatea sunt in stare gazoasa
- formeaza saruri anorganice solubile (nitrati, bicarbonati)
- au greutate atomica mica
- formeaza usor legaturi covalente
- au solubilitate mare
- se gasesc din abundenta (mai ales dizolvate in apa)
- formeaza legaturi simple, duble → variabilitate mare de compusi
- ↓
- atomii de C legaturi → intre atomii de C
→ sau cu alte elemente
- formare de compusi de mare cu mare diversitate / complexitate

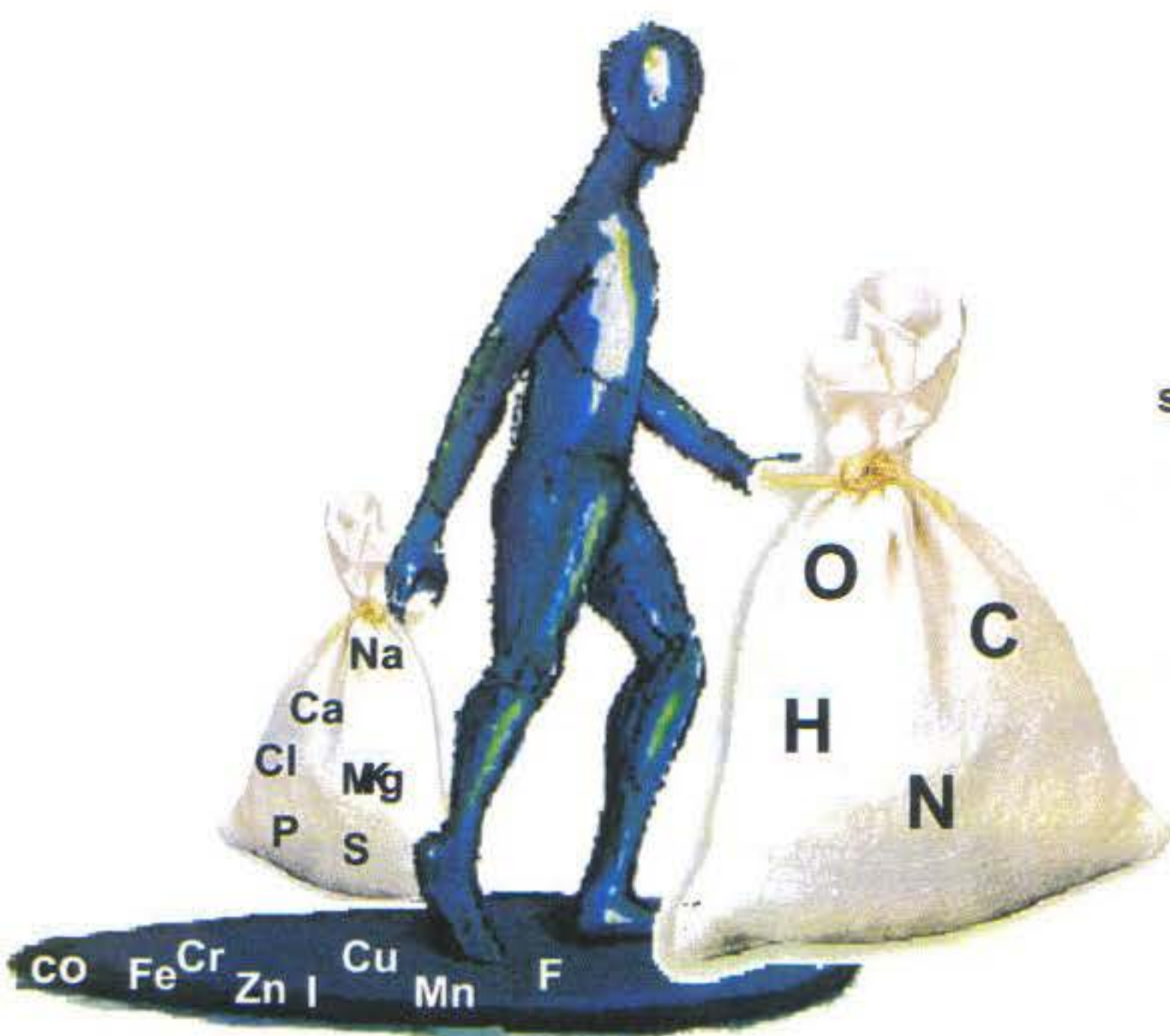
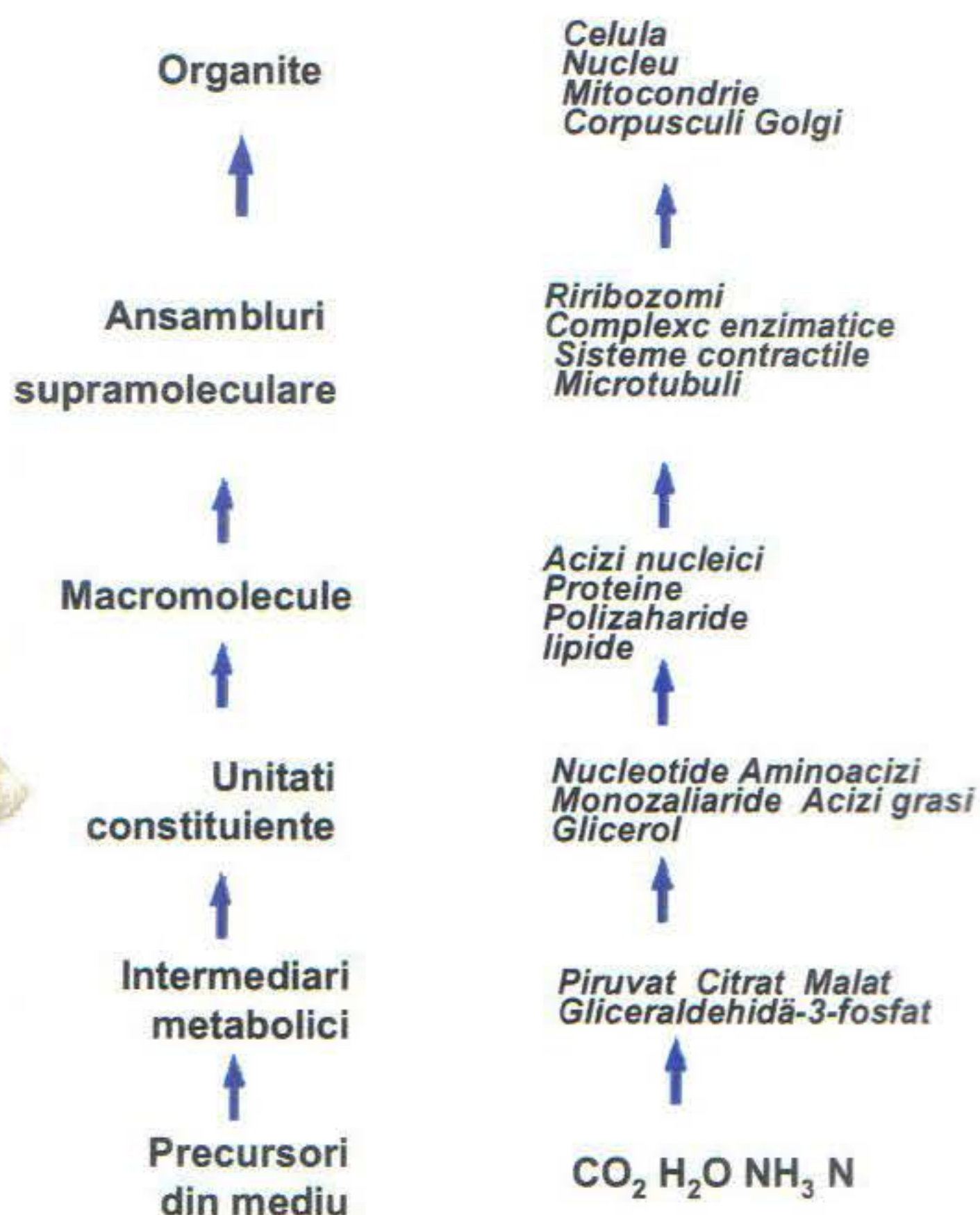


Figura 5. Proportia diferitelor elemente chimice in organismul uman
 95% - elemente plastice(H,O,C,N)
 4,75% -elemente minerale
 (Na,K, Mg, Cl,Ca,P,S)
 0,25% - oligoelemente
 (Fe, Zn,I, Cu, F, Si,Mn etc.)



De ce este necesara cunoasterea elementelor care intra in structura organismului?

- variatiile inafara unor limite (considerate normale) \Rightarrow disfunctii: - locale
- generale
- monitorizarea: - ofera date despre homeostazia sectorului respectiv
- permite corectarea dezechilibrului

cunoastere

rolul in organism

cantitatea normala (concentratia serica)

bilant: ➤ necesar (aport) \leftrightarrow surse!

➤ eliminare

➤ coeficient de utilizare

Utilizare corecta

In practica medicala

Pentru elementele plastice (C, H, O, N) - nu se fac evaluari cantitative

Pentru elementele minerale - dozari cantitative care permit corectarea carentei / excesului

Oligoelementele:

- desi cantitativ - foarte reduse \Rightarrow dezechilibre importante in exces / carenta
- dozarile sunt de necesitate (reclamate de simptomatologie)

Oligoterapie

- catalitica: oligoelemente = biocatalizatori

dezechilibru \Rightarrow tulburare metabolica (enzimatica)

- acumulare de precursori
- carenta de produs final

- nutritionala: "*Medicatia se schimba odata cu alimentatia*" Montesquieu
- farmacologica

Oxygen

Rol structural

- continutul in O_2 al materiei vii:
 - animale - 23,7%
 - vegetale - 41% (deoarece predomina glucidele, care au continut crescut de O_2)

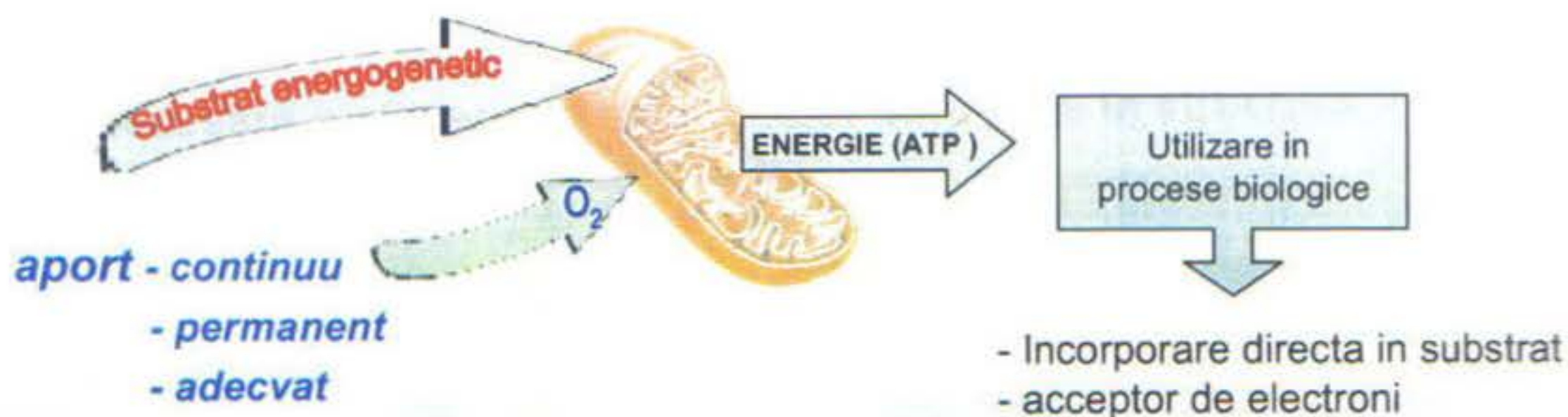


Figura 6. Rolul O_2 .

Aportul la nivel celular este reglat:

- prin cresterea numarului de hematii (*hipoxia stimuleaza eritropoietina*)
- prin modificari ventilatorii

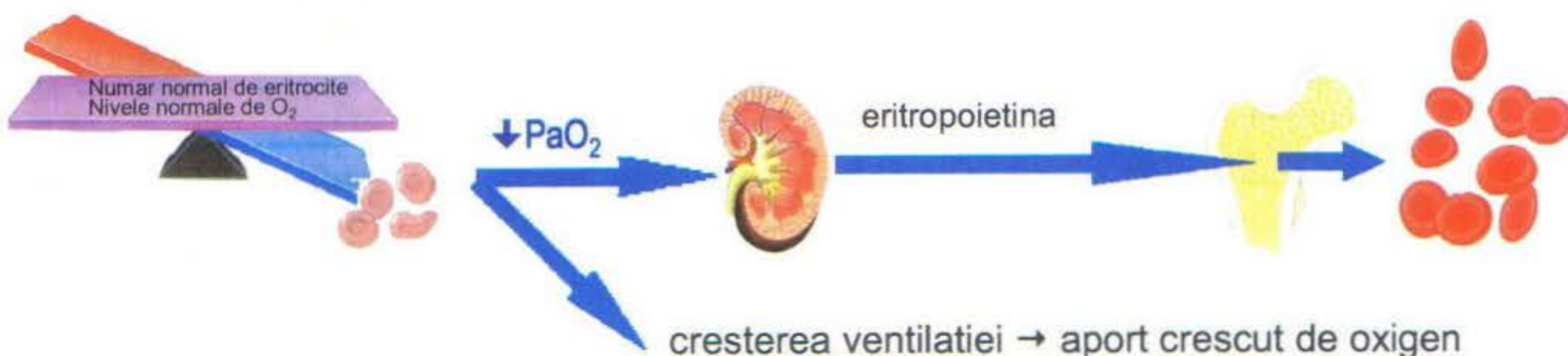


Figura 7. Reglarea aportului celular de O_2 prin cresterea numarului de hematii si prin stimularea ventilatiei

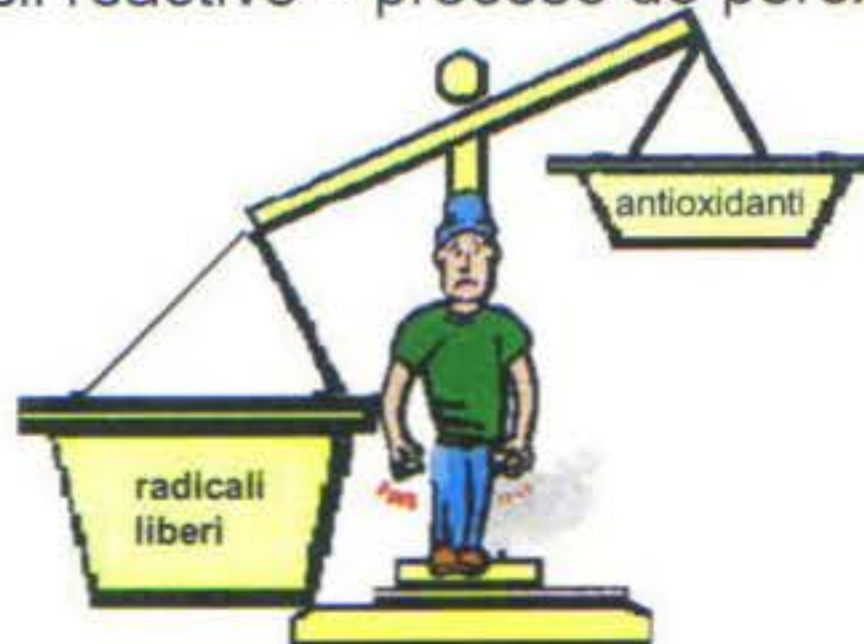
Legatura dintre *consum* – *utilizare* de O_2 se realizeaza prin reactiile lantului respirator deoarece rata reactiilor lantului respirator conditioneaza

- consumul de O_2
- producerea de energie

Oxigenul \Rightarrow element toxic – prin formare de specii reactive – procese de peroxidare



Echilibrul dintre factorii pro- si antioxidanti
 \rightarrow confortul biologic al vietii aerobe



Dezechilibrul \rightarrow stres oxidativ (Sies, 1985)

Surse pentru RLO

A. endogene - reactii cu sediu la nivel mitocondrial, lizozomal etc

B. exogene - interventia unor agenti care cresc productia de RLO (razele ultraviolete, alcoolul, agenti poluanti din mediu, oxigenoterapia hiperbara)

Speciile reactive ale O_2 au efecte

- favorabile (modifica membranele biologice, initierea unor procese, eliminarea de compusi imbatraniti, fagocitoza)
- nefavorabile (inhibate de sistemele defensive)

In formarea/descompunerea peroxizilor – au un efect puternic ionii unor metale (Fe, Cu, Co)

Exemplu 1. reactia de dismutare a superoxidului este catalizata de SOD, care contine ioni metalici (Fe, Mn, Zn)

2. descompunerea H_2O_2 – necesita aceiasi ioni

In citoplasma unor celule s-au pus in evidenta peroxizomi (contin enzime care participa la formarea si la descompunerea H_2O_2 (oxidaze, catalaze)

Speciile reactive ale oxigenului **actioneaza preferential pe membranele biologice**

deoarece contin:

- AGPN (acizi grasi liberi polinesaturati) –substratul cel mai favorabil peroxidarii
- catalizatori peroxidanti (Fe^{2+} , hemoproteine)

In procesele de peroxidare care au loc in mediile biologice producerea unei prime molecule de peroxid (dupa depasirea sistemelor de protectie) va induce o reactie de propagare in lant in AGPN din componenta fosfolipidelor membranare.



Figura 8. Actiunea radicalilor liberi ai O_2 asupra AGPN din membrane.

alterari structurale ale membranei

- rigiditatea stratului fosfolipidic
- modificarea porilor membranari

modificari de permeabilitate membranara

Efecte favorabile ale stresului oxidativ

- efect bactericid (in cursul fagocitozei)
- stimularea activarii limfocitelor
- controlul tonusului vascular normal
- stimularea cresterii si proliferarii celulare
- stimularea secretiei de eritropoietina
- rol in invatare si memorizare

Efecte nocive ale stresului oxidativ

- distrugere / deteriorare a structurilor celulare
- transformare maligna celulara
- imbatranire

Exemple

a. peroxidarea AGPN din membrana eritrocitara – cauza a anemiei hemolitice

b. la nivelul mitocondriei (unde are loc o productie continua de anion superoxid / H_2O_2) peroxidarea AGPN din membrana mitocondriala → tulburari in generarea ATP (pentru cuplarea oxidare/ fosforilare, membrana mitocondriala trebuie sa fie intacta)

- in mitocondrie exista concentratie crescuta de SOD care limiteaza procesul de peroxidare

c. la nivelul lizozomilor

- membranele lizozomale sunt peroxidate cu viteza mai mare decat cele mitocondriale
- distrugerea membranei lizozomale → eliberarea de enzime → distrugerea celulei

d. peroxidarea membranei macrofagelor alveolare de catre peroxizii continuti in fumul de tigara.

La fumatori creste activitatea GSH peroxidazei ca mecanism adaptativ.

e. la nivelul membranei bacteriene

- distrugerea agentilor patogeni de catre fagocite implica un proces biochimic la care participa:
 - sisteme enzimatice si
 - forme activate ale O_2
- procesul de digestie dupa formarea fagolizozomului este oxigenodependent si se insoteste de formarea de radicali liberi ai O_2 (RLO) care difuzeaza din celula si determina chemoluminescenta (care a devenit metoda de apreciere cantitativa a fagocitozei)

Alte sedii de actiune ale RLO

Efecte pe acizii nucleici → leziuni reversibile / ireversibile ale ADN → refacere incompleta →

- geneza cancer
- imbatranire celulara

Efecte pe aminoacizi si proteine → modificari structurale (fragmentare, agregare)

→ modificari functionale (susceptibilitate crescuta la degradare proteolitica prin pierdere de grupari -SH)

Efecte asupra glucidelor:

- formare de compusi noi (*glicozilare neenzimatica a proteinelor*)
- modificari - structurale (de exemplu modificari de structura ale ADN) sau
 - functionale (*scaderea vascozitatii acidului hialuronic*)

Efecte asupra lipidelor

Sisteme antioxidante

Agentii antioxidanti sunt compusi care protejeaza sistemele biologice contra efectelor nocive ale RLO .

Pot fi clasificati dupa:

- mecanismul de actiune (*enzimatice / neenzimatice*)
- momentul interventiei
 - antioxidanti primari (*previn sau intarzie faza de initiere a reactiilor de peroxidare*)
 - antioxidanti secundari (*intrerup procesul de peroxidare*)
- locul de actiune (*intracelulari / extracelulari*)

Azot

- continutul in azot al organismului adult reprezinta 12,8% din substanta uscata
- 1l se gaseste dizolvat in umori / lipide (*teaca de mielina, grasimea din jurul organelor, grasimea subcutanata*)
- concentratia azotului in aerul atmosferic este de 79,3%

Rol - structural – in compozitia compusilor organici (*proteine, lipide, glucozamine, baze purinice / pirimidinice, acizi nucleici*)

- functional - prin structurile care il contin, NO si alte specii reactive de azot
 - important: efectul narcotic, implicarea in accidente de depresurizare si utilizarea in explorarea functiei respiratorii

- nu este utilizat de catre structurile vii prin preluare directa

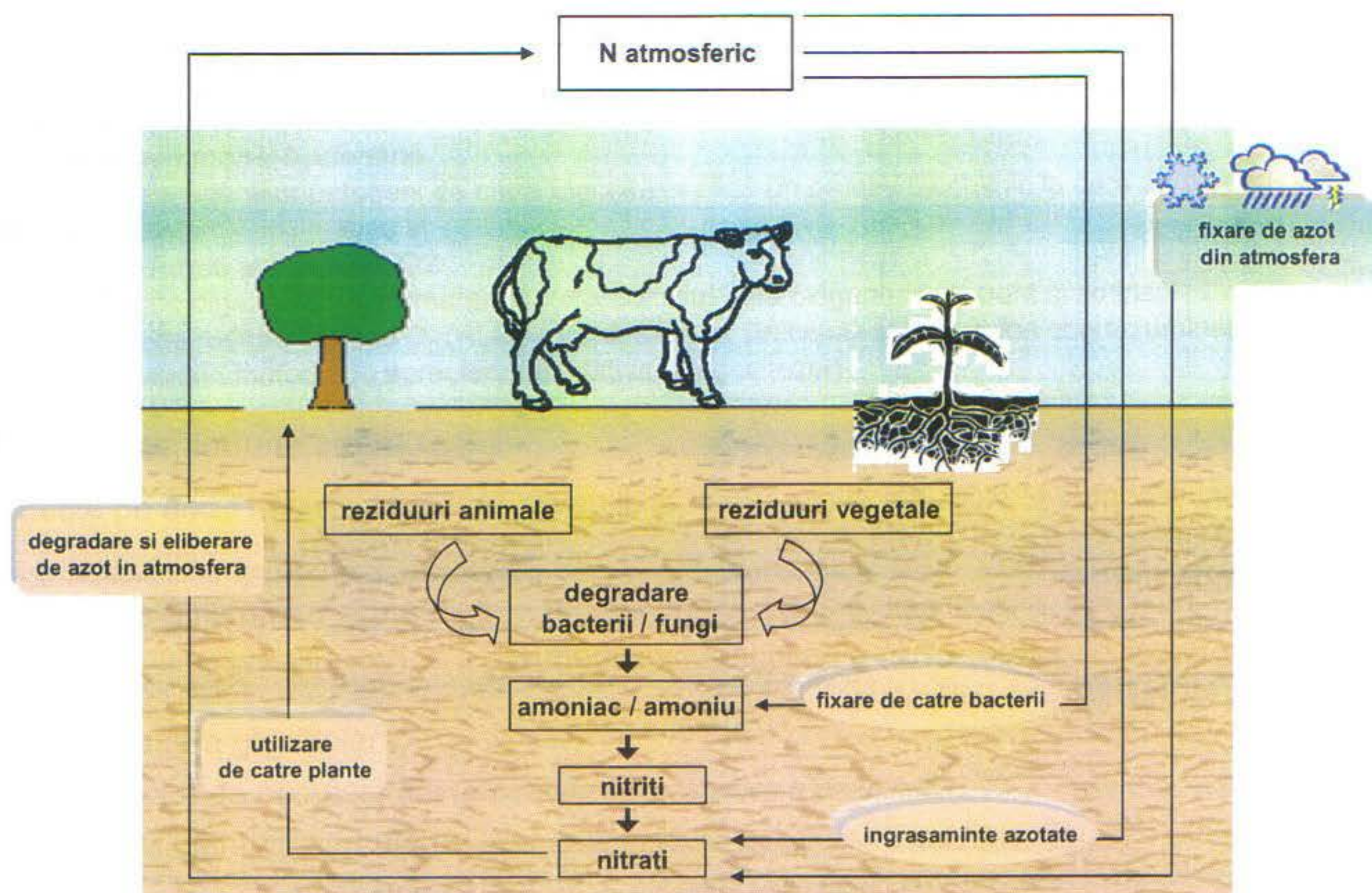


Figura 9. Circuitul azotului in natura

Azotul este prezent in compozitia gazelor din - stomac ($78\% \text{ N}_2 / 2\% \text{ O}_2$)
 - gazelor intestinale (23 - 80%)

Sursa: - sub actiunea bacteriilor intestinale
 - prin inghitire

Efectele narcotice ale azotului:

- la presiune partiala obisnuita se comporta ca un gaz inert (din punct de vedere fizic si chimic)
- la presiune mare \Rightarrow efect narcotic

Exemplu: - la scufundatorii de mare adancime se manifesta ca o intoxicatie cu alcool ("betia adancurilor")

Observatie: narcoza cu azot este de fapt o narcoza hipercapnica

(la adancime cresterea densitatii amestecului gazos inspirat determina cresterea travaliului ventilator si a ventilatiei. In consecinta creste presiunea partiala a CO_2 in sange, desi manifestarile nu apar la inhalarea experimentală de CO_2).

- inlocuirea N_2 din aerul inspirat cu He \rightarrow nu se mai produce narcoza deoarece densitatea He si nu se produce cresterea travaliului ventilator

Implicarea azotului in accidente de depresurizare brusca

- la adancime, datorita presiunii crescute, azotul se dizolva pana la saturatie in lichidele tisulare (in special in tesutul adipos) intr-o proportie variabila, in functie de adancime si durata scufundarii
- revenirea la suprafata \Rightarrow proces de decompresiune \Rightarrow formare de bule gazoase care determina obstructii vasculare (embolii) insotite de simptomatologie specifica in functie de sediul de producere a emboliei (boala chesonierilor).
- inlocuirea azotului cu heliu reduce riscul acestor accidente

Utilizarea azotului in explorarea functiei respiratorii

Metoda de dilutie a gazelor inerte

- pentru determinarea VR (volum rezidual),
- CRF (capacitate reziduala functionala)
- uniformitatii procesului de ventilatie

Specii reactive ale azotului (SRN) - radicalare: monoxidul de azot sau oxid nitric NO

- neradicalare: acid nitros HNO_2

- sediu de productie: celule endoteliale, neutrofile, macrofage, fibroblasti, trombocite
- factori care stimuleaza formarea de SRN (acetilcolina, bradikina, substanta P, flux sanguin crescut, produsi de degradare a plachetelor)

Oxidul nitric (NO)

Biosinteza:

L-arginina - NOS

in prezenta izoenzimelor NOS cu cele 2 forme (constitutiva si inductiva)

- *NOS constitutiva* - este exprimata in stare fiziologica in celulele endoteliale si nervoase
 - permite sinteza de NO ca mediator al vasodilatatiei si ca neurotransmitator
 - intervine homeostazia tonusului vasomotor
- *NOS inductiva* - exprimata in stare patologica (soc septic indus de toxinele bacteriene)

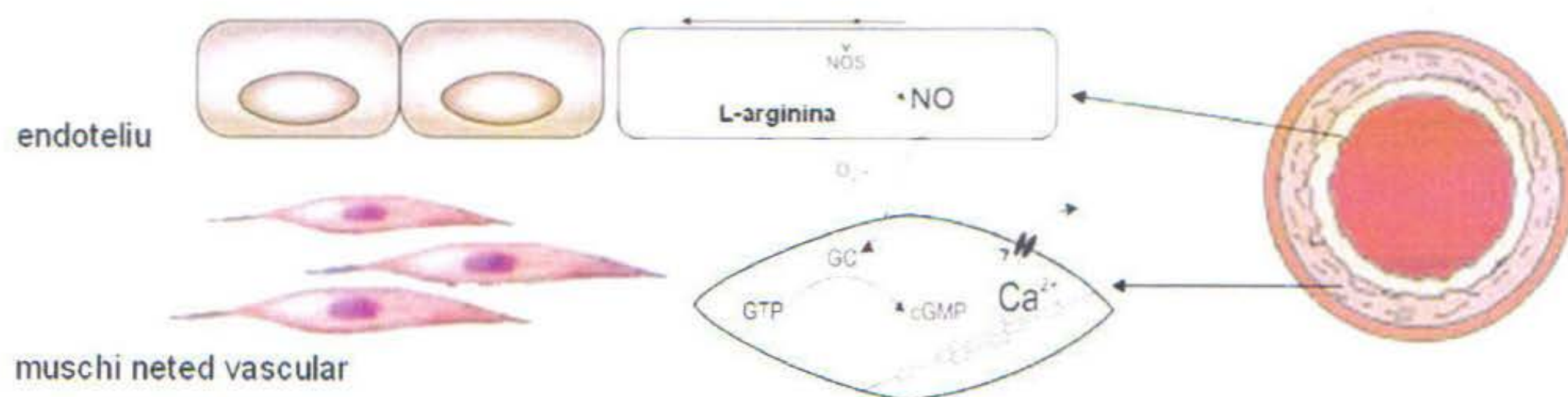


Figura 10. Sinteza de oxid nitric in celulele endoteliale

- NO se sintetizeaza si la nivelul terminatiunilor nervoase din arborele traheo-bronsic, in nervi nitrooxidergici - sistem non-adrenergic non-colinergic (NANC)

Rolurile oxidului nitric

- I. mentinerea tonusului vasodilatator bazal (la nivelul circulatiei pulmonare si sitemice)
- II. Implicare in afectiuni cardio-vasculare:
 1. hipertensiunea arteriala sistemica (HTA) se insoteste de modificari morfo-functionale ale celulei endoteliale
 2. afectiuni coronariene
 3. HTA pulmonara (inhalarea de NO determina scaderea rezistentei vasculare pulmonare – cu variatii individuale)
- III. Implicare in reactivitatea bronsica (administrarea de NO reduce conductanta cailor aeriene la asmatici, dar are efect redus pe bronsiile indemne)

Carbon (C)

- prezenta in stare elementara - cristalizat (diamant, grafit)
- continutul in carbon al materiei vii este de 35 - 50 %
- intra in ciclul vital sub forma de CO_2
- particularitati de reactie: formeaza compusi organici si anorganici de omare diversitate datorita proprietatii de a realiza legaturi cu alti atomi de carbon sau cu alte elemente

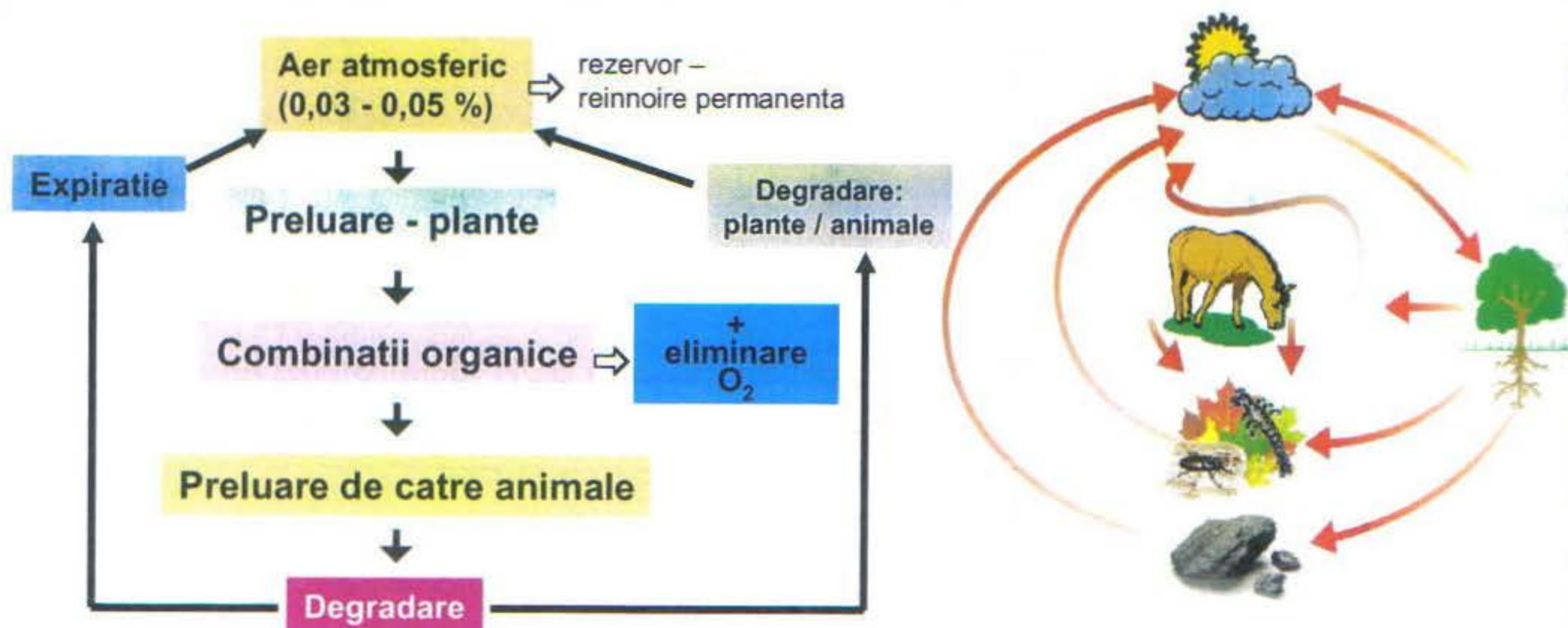


Figura 11. Circuitul carbonului in natura

Monoxid de carbon (CO)

- Istoric
- 1665 Moray - gaz toxic, prin formare de carboxihemoglobina
 - 1952 - efecte vasculare
 - 1988 (Vreman, Stevenson) - productie endogena (degradarea hemului in prezenta hemooxygenazei)



- 1990 (Graser si colab.) - participare la reglarea tonusului vascular (vasorelaxant)
- 1984 ... 1996: efecte pe vasele coronare, sfincterul esofagioan inferior, sfincterul anal intern
- 1993 (Verma si colab.) - prezent in creier (rol in neurotransmiterea sau modularea chimica centrala)

Implicatii fiziologice

- imunitate
- in eliberarea de CRF (1993)
- antiinflamator
- modularea activitatii hipocampului

Implicatii patologice

- HTA
- afectiuni ischemice cardiace
- hemoragii subarahnoidiene

Hidrogen (H)

- element cu mare raspandire in univers
- intra in ciclul vital sub forma de apa
- ocupa o pondere importanta in organismul uman (10% din greutatea corporala)

Surse de H:

- in cursul proceselor metabolice normale (disocierea acizilor volatili /nevolatili)
- produs la nivelul colonului (difuzeaza in lichidele biologice
- la nivelul colonului (H produs in colon este difuzibil in lichidele biologice si poate fi regasit in aerul expirat: 14%)

Rol structural: intra in structura unor compusi :

- organici (glucide, proteine, lipide)
- anorganici (HCl)

Rol functional:

- echilibru acido-bazic
- mecanisme reglatoare (stimulare de chemoreceptori)
- potenteaza efectele altor stimuli (acidoza amplifica raspunsul vasoconstrictor la hipoxie a vaselor pulmonare)

Tulburari determinate prin modificarea concentratiei ionilor de hidrogen

Concentratia ionilor de hidrogen dintr-o solutie determina gradul de aciditate al solutiei respective (parametrul este definit ca pH).

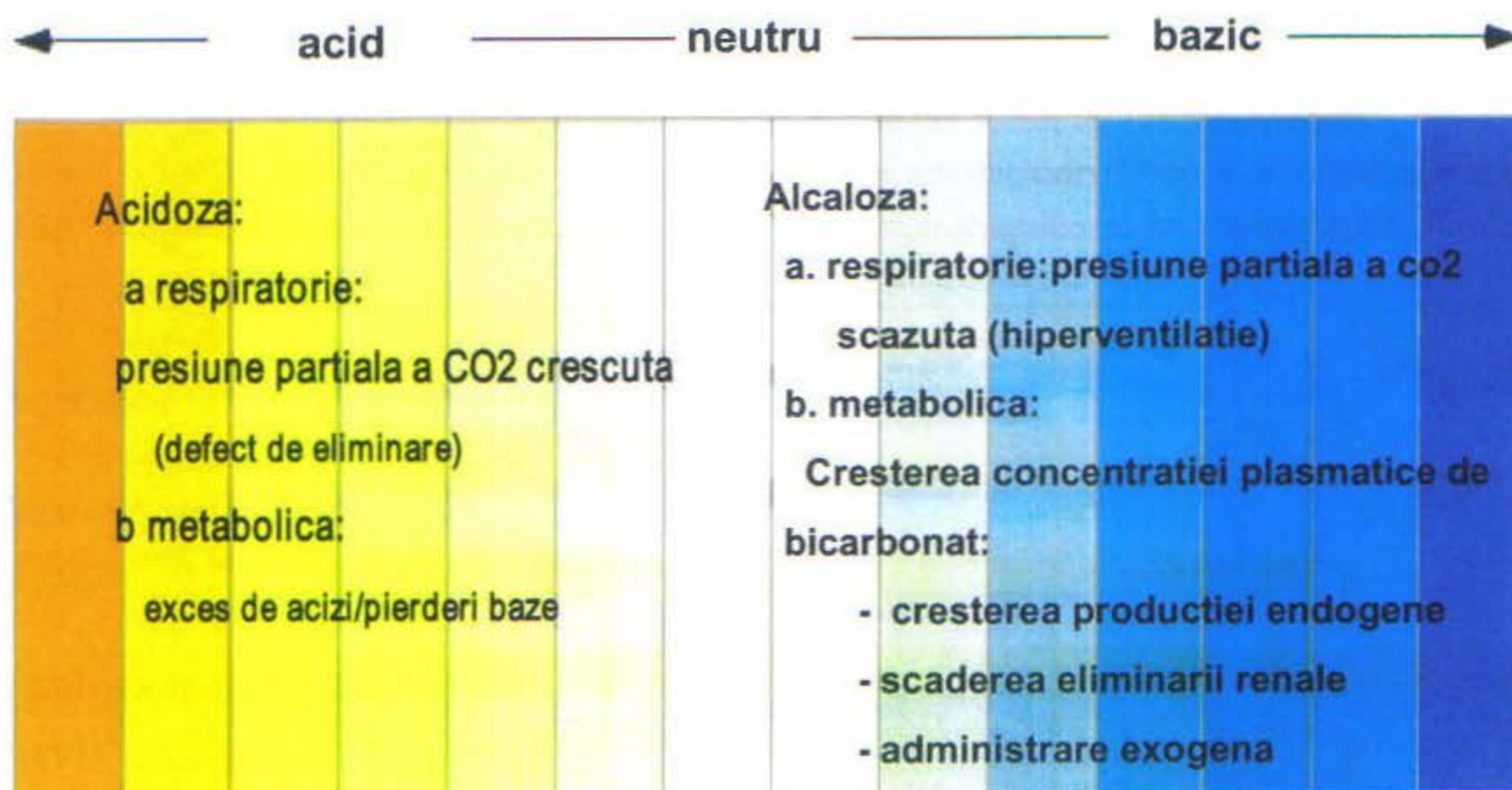


Figura 12. Tulburari ale homeostaziei acidobazice

Sodiu (Na)

- cantitate totala in organismul uman \Rightarrow 60 - 65g (in lichidele biologice se gaseste in stare ionizata)
- concentratii ale sodiului in:
 - ser: 140 mEq/l (\pm 5)
 - interstitiu: 136 mEq/l
 - celula: 10-37 mEq/l
 - sudoare: 2-120 mEq/l
 - lichide digestive
 - saliva: 8.7 - 13 mEq/l
 - suc gastric: 20-110 mEq/l
 - suc pancreatic: 100-150 mEq/l
 - bila: 130-160 mEq/l
- deplasările Na in compartimentele hidroelectrolitice se insotesc de deplasările unor anioni (Cl⁻, bicarbonat)
- proportia scade cu varsta
- mobilizare lenta (neesențiala in depletie sodata, dar util in pierderile din acidoza)

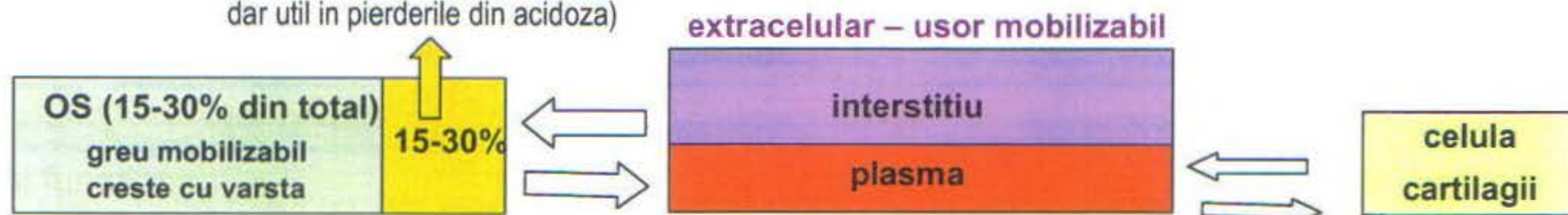


Figura 13. Repartitia sodiului in compartimentele hidroelectrolitice

Necesar:

- adult: 3 - 5 g sare/zi (suficient pentru a inlocui pierderile prin urina, fecale, transpiratie)
- aportul zilnic nu trebuie sa fie mai mic de 3 g (la un aport mai mic, bilanțul sodic negativ conduce la depleție hidrică)

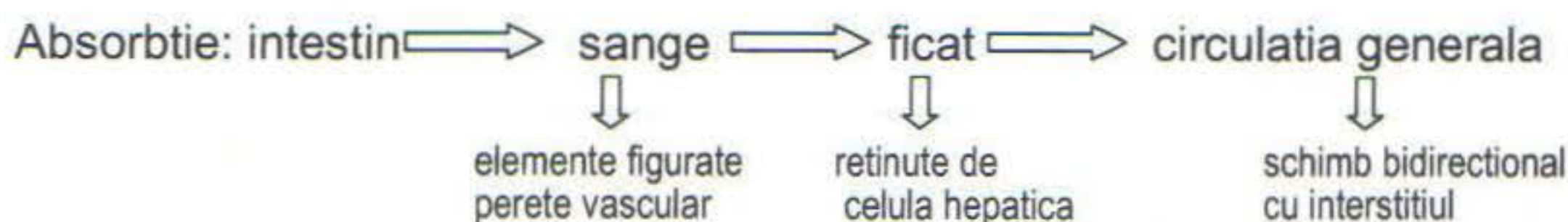
Alimente bogate in sodiu (mg/100g)



Alimente sarace in sodiu (mg/100g)



Figura 14. Concentratia in sodiu a diferitelor tipuri de alimente



Homeostazia sodica este mentinuta cu implicare hormonală

(Exemple:

- hormonul de crestere (STH), aldosteronul, testosteronul si hormonii estrogeni conserva sodiul in organism prin cresterea reabsorbției

- hormonul natriuretic atrial (ANF), insulina si progesteronul reduc capitalul sodic al organismului prin efectele lor natriuretice.

Rolurile sodiului

- in homeostazia hidroelectrolitica (deplasari ale sodiului antreneaza deplasari ale apei cu influente asupra valorilor tensiunii arteriale)
- in excitabilitate celulară (ATP-aza Na/K)
- in transportul transmembranar de substanțe (sistem simport / antiport)
- factor determinant al valorii presiunii osmotice (la subiecții sănătoși, ionii de Na^+ și Cl^- sunt responsabili pentru 80 % din valoarea presiunii osmotice a plasmei)
- influenteaza volumul celular (continutul in Na^+ al diferitelor compartimente le influenteaza volumul, deoarece cantitatea de Na^+ sau si de NaCl influenteaza continutul in apa al compartimentului)

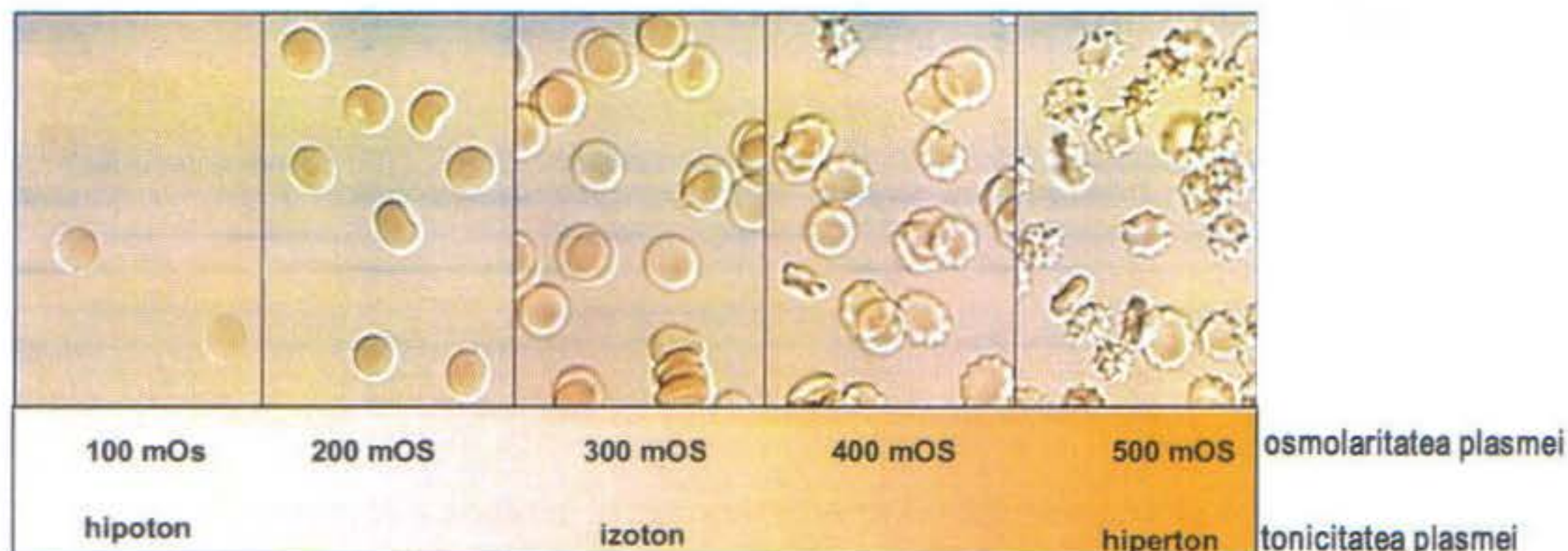


Figura 15. Modificari ale volumului celular in functie de osmolaritatea plasmei

- in homeostazia acido – bazica (component al sistemelor tampon)

Tulburari ale metabolismului sodiului:

Hiponatremia (concentratia sodiului plasmatic mai mica decat 135 mEq/l

- are semnificatie clinica daca valoarea sodiului plasmatic este mai mica de 125 mEq/l (250mOsm)
- poate apare la concentratie plasmatica normala a sodiului cu volum hidric crescut
- hipotonicitatea plasmei implica totdeauna hiponatremie, dar hiponatremia se poate intalni si in conditii de hipertonicitate plasmatica (cand osmolaritatea este crescuta prin prezenta altor particule osmotice active – glucoza)
- manifestarile clinice sunt consecinta hiperhidratarii celulare

Hipernatremia (concentratia sodiului plasmatic mai mare decat 155 mEq/l)

- implică totdeauna hipertonicitate
- manifestari clinice se datoresc reducerii volumului celular
- etiologia hipernatremiei:
 - cauze extrarenale (pierderi hidrice prin ingestie scazuta, transpiratie, diaree, voma)
 - cauze renale
 - diureza osmotica (pierderile de apa sunt superioare celor de sodiu)
 - scaderea efectelor ADH (diabet insipid: deficit de sinteza / eliberare ADH)

Potasiu (K)

- cantitate totala in organismul uman este de 150g (90%: ionizat si 10%: legat de proteine)
- aport: in alimentatie normala: 2-4g/zi; minim necesar zilnic \Rightarrow 0-5g



Figura 16 A. Alimente cu un continut crescut de potasiu



Figura 16 B. Alimente cu un continut scazut de potasiu

- concentratie: intracelular :150 mEq/l
extracelular – plasma: 3,5 – 5,6 (5) mEq/l
 - LCR: 2,8 mEq/l
 - sudoare: 3-12 mEq/l
 - lichide digestive: - suc gastric: 5-30 mEq/l
 - bila: 5-15 mEq/l
 - suc pancreatic: 2-15 mEq/l
 - suc intestinal: 5-20 mEq/l

- persoanele in varsta au poasiul total scazut

Eliminari: 5-150 mEq/zi: sudoare 3-12 mEq/l
urina 80-95%
fecale 5-20%

Homeostazia potasiului este mentinuta cu implicare hormonala

- Exemple: - hormonii mineralocorticoizi stimuleaza iesirea potasiului din celule si eliminari la nivelul tubului distal, glandelor sudoripare, salivare si intestinale
- STH retine potasiul in celula (datorita efectului anabolic proteic)
 - insulina stimuleaza captarea potasiului de catre fibra musculara striata si hepatocit

Repartitia potasiului in compartimentul intra / extracelular se modifica in functie de:

- anabolismul / catabolismul proteic
 - procesele anabolice proteice favorizeaza retentia potasiului in celula, iar procesele catabolice se insotesc de eliberarea potasiului din celula (1g de azot este insotit de eliberarea a 3 mEq de K)
- starile de acidoza / alcaloza
 - acidoza se insoteste de hiperpotasemie
 - alcaloza se insoteste de hipopotasemie

Rolurile potasiului

- excitabilitate celulara (genereaza si mentine potentialul membranal de repaus)
- procese de transport transmembranal
- eliberare de hormoni
- activarea limfocitelor
- participare la determinarea valorilor presiunii osmotice
- homeostazia acidobazica
- contractie musculara

Tulburarile metabolismului potasiului

Hipopotasemia (concentratie plasmatica mai mica de 3,5 mEq/l)

- rar consecinta aportului insuficient
 - frecvent \Rightarrow exagerarea pierderilor renale
 \Rightarrow aport scazut asociat cu pierderi renale crescute
 - cauze:
 - eliminari renale crescute (administrare de diuretice, peniciline, gentamicina)
 - pierderi digestive (varsaturi, diaree)
 - pierderile difera in functie de cantitatea si de continutul in potasiu al lichidului pierdut
 - simptomatologie
 - astenie musculara
 - tulburari cardiace (bradicardie, tulburari de ritm cardiac, stop cardiac)
- Modificarile EKG apar la potasemie de 3mEq/l si sunt constante la valori sub 2,5 mEq/l.
Modificarile EKG pot apare la potasemie normala, dar cu potasiu total scazut.

Hiperpotasemia

- incidenta mai mica decat hipopotasemia
- cauze:
 - aport crescut de potasiu - numai daca functia renala este alterata
 - la functie renala normala substanta este eliminata in 4-8h
 - la diureza sub 400-500 ml/zi \Rightarrow hiperpotasemie chiar la aport normal

Exemple: - tratament intensiv cu penicilina G potasica (10 mil UI \Rightarrow aport de 17,4 mEq K⁺)

- eliminare scazuta
- in acidoza – modificare de repartitie (potasiul iese din celule la schimb cu H⁺ si Na⁺)
- inactivarea pompei de Na-K \Rightarrow migrarea Na⁺ in celula la schimb cu K⁺

In infarctul de miocard \Rightarrow hiperpotasemie relativ echivalenta cu intinderea zonei de infarct

- simptomatologie
 - hiperexcitabilitate neuro-musculara
 - modificari caracteristice ale ECG
 - la valori mai mari de 12 mEq/l \Rightarrow TA scade pana la colaps
 - efecte bradicardice \Rightarrow oprirea cordului in diastola
 - extrasistole, fibrilatie, semne de insuficienta cardiaca

Calciu (Ca)

Reprezinta 2% din greutatea corpului (aproximativ 1200g)

Necesarul zilnic \Rightarrow 0.6-0.8 g/zi (variabil in functie de sex, varsta, stare fiziologica)

	Calciu (mg/zi)
0 - 6 luni	210
7 - 12 luni	270
1 - 3 ani	500
4 - 8 ani	800
9 - 18 ani	1300
19 - 50 ani	1000
Femei (> 55 ani) si barbati (> 65 ani)	1200
sarcina, alaptare	1000 - 1200



Figura 17. Continutul in calciu al unor produse alimentare (A), laptelui (B) si apei minerale (C)

aport exogen – (variabil in functie de obiceiurile alimentare)
600mg/zi

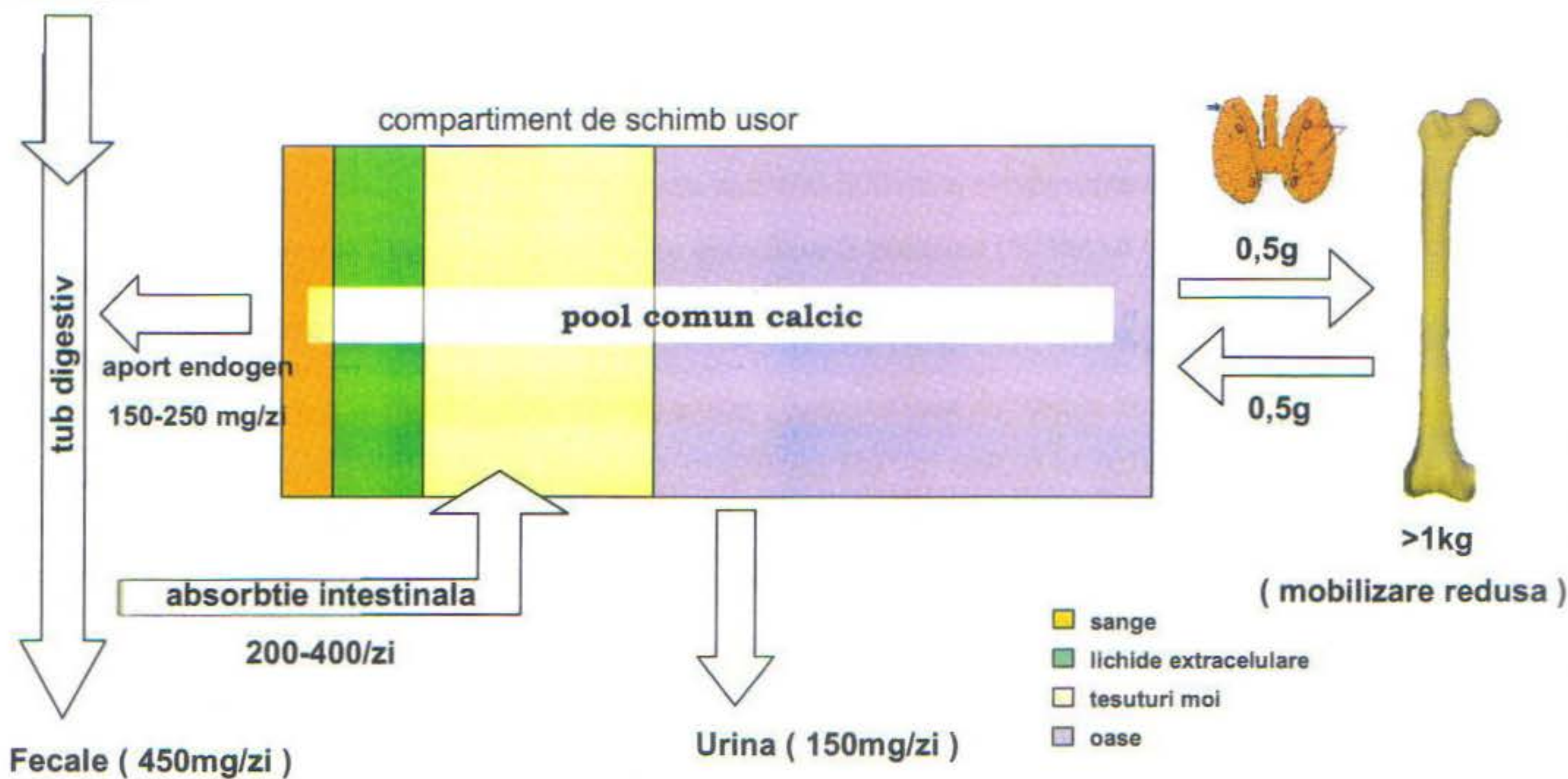


Figura 18. Calciul in organism

Rolul calciului in organism

- rol structural

- intra in structura oaselor / dintilor (impreuna cu alti ioni: Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , PO_4^{2-} , HCO_3^-)
(osul este depozit principal de calciu solicitat in necesar crescut)
- saruri minerale prezente in oase:
 - 75% - fosfat tricalcic (prezent sub forma de cristale de hidroxiapatita)
Ceilalti ioni nu se gasesc sub forma de cristale distincte ci adsorbiti la suprafata cristalelor de hidroxiapatita
 - 10% - carbonat de calciu
 - 10% - calciu legat de proteine / acid citric
 - 5% - fosfati si carbonati de Mg, fosfat de sodiu
- intre cristalele de hidroxiapatita si mediul extracelular se realizeaza schimburi permanente
(rata si ritmul de schimb este:
 - lenta in interiorul cristalelor - "*calciu fixat*"
 - rapida la suprafata cristalelor - "*calciu de schimb*")
- exista posibilitatea de inlocuire a ionilor de calciu cu ioni de Mg, Sr, Be, Ra, Pb, F
- mobilizarea calciului din oase:
 - este conditionata hormonal (PTH, calcitonina, vitamina D3)
 - se produce concomitent cu miscarea fosfatului
- concentratia calciului in saliva glandelor parotide este mai scazuta comparativ cu cea provenita din glandele submaxilare
- in saliva alcalina sarurile de calciu (carbonati, fosfati) pot precipita \Rightarrow calculi salivari (sialoliti) si favorizeaza in prezenta mucinei aparitia tartrului dentar

Concentratia intracelulara a calciului – variabila (celula musculara $\rightarrow 10^{-7}$ M, ~ absent in hematii)

Concentratia plasmatica a calciului \Rightarrow 9-11mg% (4.5 - 5,5mEq/l)

- fractiunea difuzibila = 50% din calciul plasmatic

ionizat

- 40-45% \rightarrow 75% din calciul total
- 4,3 - 5,25 mg% (2,1 – 2,6 mEq/l)
- (tetania < 4,3 mg%)

neionizat

- 5 -10 % din calciul total
- importanta redusa ca rezervor
- complexat cu acizi - organici
- anorganici (carbonat, fosfat, citrat)
- (in hiperfosfatemie scade concentratia plasmatica a Ca^{2+} ionizat prin complexare cu fosfati)

- fractiunea nedifuzibila = 50% din calciul plasmatic

legat de proteine (albumine) 1g proteina – 0,55 - 0,85mg Ca^{+2}

depinde de - cantitatea de proteina

- pH - alcalin - fixeaza $\text{Ca}^{+2} \Rightarrow$ scade calcemia
- acid - proteinele elibereaza $\text{Ca}^{+2} \Rightarrow$ calcemie crescuta

importanta clinica: in afectiuni renale / hepatice \Rightarrow clearance-ul citratului scade \Rightarrow hipocalcemie

- rol functional
 - coagulare
 - activator enzimatic
 - favorizeaza absorbtia vitaminei B12
 - contractie musculara
 - excitabilitate neuro-musculara
 - mesager secund
 - efecte simpaticomimetice
 - echilibru acido-bazic
 - permeabilitate membranara

Absorbtia \Rightarrow 10 - 40% din calciul ingerat

- duoden, jejun (scade spre ileon, posibil si in colon)
- variaza cu necesitatile organismului
- factori care stimuleaza absorbtia
 - aciditatea gastrica
 - vitaminele D, C
 - raport egal P / Ca
 - lactoza, acid lactic
- factori care inhiba absorbtia
 - alcalinitatea
 - proteinele
 - motilitatea gastro-intestinala crescuta
 - imobilizare prelungita
 - stari de stres

Magneziu (Mg)

- cantitate totala in organism 25 - 30 g
 - 2 % fractiune ionizabila
 - 60-70 % in schelet (se mobilizeaza in carenta, inlocuieste Ca^{2+} din os)
- se gaseste in concentratie mai mare intracelular (in special in nucleu, mitocondrie si fibra musculara striata)
- concentrate serice: 20 - 22 mg/l (ionizat si legat de proteine plasmaticice)
- necesar zilnic: = 400 mg (200 - 500 mg)



Figura 19. Continutul in magneziu al unor produse alimentare (mg / 100g aliment)

Absorbtie: intestin - 30 - 60 % din ingestie

absorbtie lenta ⇒ retentie de apa in lumen ⇒ utilizare: stimularea secretiilor digestive (citrati, sulfat de magneziu)

Factori care influenteaza absorbtia:

- stimuleaza absorbtia: proteine, lactoza, mediul acid, PTH, vitamina D
- inhiba absorbtia concentratiile mari de calciu si fosfor, alcool, grasimi, fitati

Eliminare - mecanism homeostatic (eliminarea creste proportional cu aportul)

Implicatii functionale ale magneziului:

- in metabolismul lipidic, glucidic, proteic, fosfo-calcic
- in echilibrul ionic celular (intervine in reglarea functionala a canalelor de potasiu)
In deficit de Mg → incarcarea celulei cu Na si Ca asociata cu pierderi de K si P
↓
depolarizare membranara)
- rol in apararea organismului (rol anti stress, antianoxic, antialergic, antiinflamator, antianafilactic,
 - radioprotector,
 - rol in imunitate (stimuleaza fagocitoza, productia de anticorpi)
- intervine in
 - sinteza si activitatea compusilor macroergici
 - sinteza transportorilor de electroni
(deficitul de magneziu influenteaza raportul oxidare / fosforilare la nivelul mitocondriei prin reducerea proceselor de fosforilare)
- intervine in functionarea componentelor celulare
- in excitabilitatea musculara (efect asemanator cu calciu)
- efect antispastic (slab, pe musculatura intestinala si sfincterul Oddi)
- efect relaxant pe musculatura vasculara si bronsica
- efecte anestezice locale si generale
- efecte cardiovasculare
 - scade excitabilitatea si conductibilitatea cardiaca (MgSO4 are efect bradicardizant)
 - sarurile de magneziu reduc tulburarile de ritm cardiac
 - efect depresor asupra activitatii NSA si a conducerii atrio-ventriculare
 - protejeaza peretele vascular impotriva incarcarii cu calciu
 - efect antiateromat
 - efect antiischemic si antianginos
- efect antiagregant plachetar

Excesul de magneziu

- apar la administrare de magneziu la pacientii cu defecte renale de eliminare

Deficitul de magneziu

- prin deficit de aport
 - aport alimentar insuficient sau ineficient (la alcoolici)
 - alimentatie parenterala prelungita fara aport de magneziu
 - absorbtie intestinala deficitara (diarree, resectii intestinale, hepatita, alcoolism cronic)
- prin excretie crescuta
 - diureza crescuta (administrari de diuretice, poliuriile din diabet)
 - supraincarcare cu calciu

Aprecierea reala a deficitului de magneziu se realizeaza prin stabilirea unui bilant complet

- se administreaza magneziu in cantitate cunoscuta
- la persoanele fara deficit de magneziu, cantitatea administrata se elimina aproape integral
- la persoanele cu deficit, eliminarea urinara este mai mica decat aportul

Clor (Cl)

- cantitate totala in organism ≈ 2200 mmol
- prezenta predominant extracelular (plasma 90-110, interstitiu 114-117, sudoare 2-125
lichide digestive: suc gastric 150-200, bila 90-120
suc pancreatic 50-100, suc intestinal 90-130
lichid cecal 15-25)
- intracelular – repartitie inegala (eritrocite 26 – 64 mmoli/l, fibra musculara striata 3mmoli/l
celule cu continut ridicat de clor: celulele principale gastrice,
celulele glandelor sudoripare, fibrele de collagen)
- aport – alimentar
- eliminari - rinichi (calea principala de eliminare)
 - materii fecale (1-2% din cantitatea ingerata)
 - sudoare (depinde de cantitatea de sudoare si de actiuni hormonale - aldosteron)
- absorbtie activa in intestin
- rol fiziologic: - mentinerea izotoniei celulare
- echilibrul acido-bazic
- deficit (hipocloremia, la valori mai mici de 80mmoli/l)
 - cauze: pierderi de lichide digestive
administrarea de diuretice
- exces (hipercloremia, la valori mai mari de 110mmoli/l)
 - cauze: aport crescut asociat cu functie renala alterata
absorbtie intestinala crescuta
afectiuni renala care reduc eliminariile
deshidratari

Fosfor (P)

- cantitate totala $\approx 1\%$ din greutatea corporala (600-700 g)
 - 80-90% in os, 6% in muschi, 9-10% in sange si SN
- concentratia plasmatica – la adult 0.3 - 0.45 mg/l
– la copil 0.4 - 0.71 mg/l
- necesar – variabil in functie de varsta, sex, stare fiziologica
 - copil < 6 luni 150 – 300 mg
 - copil 1-3 ani 450 - 600 mg
 - copil 10 – 12 ani 1000 mg
 - adolescenti 1000 (baieti) – 1400 (fete) mg
 - adult (femeie / barbat) 800 mg
 - gravide 1500 mg
 - femei care alapteaza 1500 - 2000 mg



Figura 20. Continutul in fosfor al unor produse alimentare (mg / 100g aliment)

- stimuleaza: secretia gastrica, actiunea enzimelor din tubul digestiv, tranzitul intestinal, secretia biliara, secretia de insulina, eliminariile de apa
- creste reactivitatea sistemului nervos (intra in structura vitaminei B₆)
- faciliteaza digestia grasimilor
- controleaza metabolismul glucidic
- este necesar pentru sanatatea parului, pielii si unghiilor

Deficit (rar, deoarece dieta echilibrata aduce un aport suficient, in special prin proteine cu un continut ridicat de metionina si cisteina)

Simptome: tulburari la nivelul fanerelor, hiperglicemie, cresterea trigliceridelor plasmatic

Nu se cunosc efecte toxice prin acumulare de sulf in organism

Oligoelemente - constituie un grup de elemte chimice prezente in organism in cantitati foarte mici (mai putin de 7g, respectiv mai putin de 0.01% din greutatea corporala) dar a caror prezenta influenteaza desfasurarea normala a proceselor fiziologice, in special prin rolul lor catalitic

Dupa gradul de implicare in functionalitatea organismului, oligoelementele se pot clasifica in:

- oligoelemente esentiale, a caror prezenta este necesara vietii si a caror carenta poate dermina disfunctionalitati grave si chiar moarte (Co, Cr, Fe, F, I, Li, Mn, Mo, Ni, Cu, Se, Si, Sn, V, Zn)
- elemente chimice neesentiale, a caror prezenta este importanta in special in oligoterapie (Al, Ag, Bi, Au)

Cobalt (Co)

- cantitate in organism $\approx 1,5\text{mg}$
- concentratie serica $0.1\text{-}0.3 \mu\text{g} / \text{l}$
- necesar: $0.0001 \text{ mg} / \text{zi}$

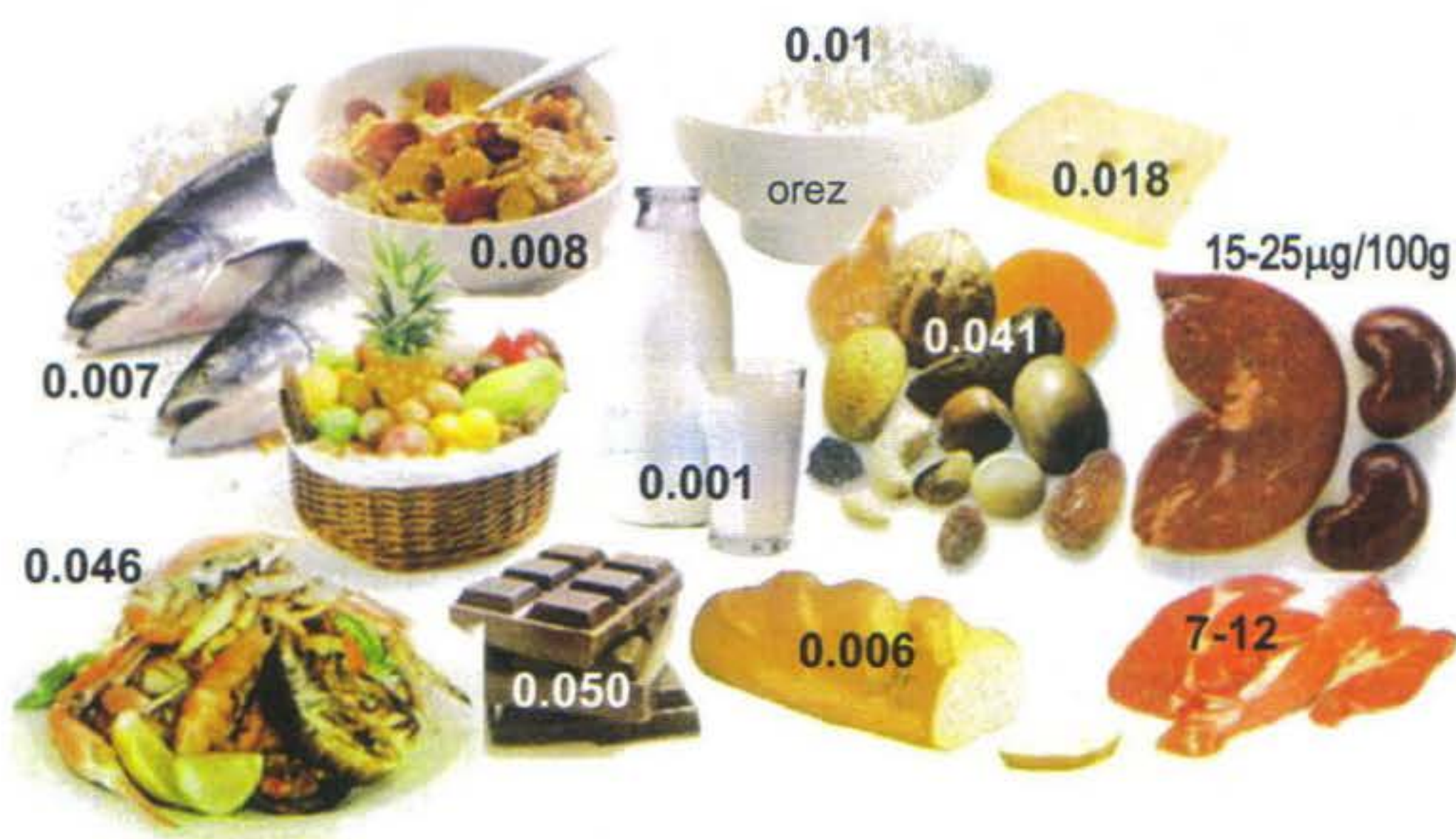


Figura 22. Continutul in cobalt a unor produse alimentare (mg / 1000g aliment)

- aport in organism:
 - prin aerul inspirat (comportamentul particulelor care contin cobalt depinde de dimensiunile particulelor, iar cantitatea absorbita in sange depinde gradul de solubilitate:
 - particulele solubile trec usor in torrentul sanguin
 - particulele mai putin solubile raman in plaman mult timp
 - o parte din particule sunt rejetate
 - prin ingestie de alimente / apa
 - dieta echilibrata aduce aproximativ $11\mu\text{g}$ / zi (se include si vitamina B12 prezenta in carne si alte produse alimentare); concentratia in sol este importanta deoarece influenteaza continutul in Co al plantelor.
 - prin piele (leziunile cutanate faciliteaza patrunderea)
- absorbtie:
 - este crescuta in carenta de fier; dupa absorbtie se distribuie in toate tesuturile organismului, in special in rinichi si oase
- eliminare: in special urinara
- rol fiziologic
 - activator enzimatic (constituent al vitaminei B₁₂)
 - intervine in eritropoieza (in incorporarea fierului in protoporfirina)
 - carenta → anemie
 - exces → eritrocitoza (poliglobulie)
 - favorizeaza captarea iodului de catre celula foliculara tiroidiana
 - deoarece indicatiile terapeutice sunt in distoniile neuro-vegetative cu manifestări în special la nivelul teritoriului vascular, cromul poate fi considerat un element reglator și de echilibru al sistemului nervos simpatic
 - adaugarea de saruri de cobalt la bere pentru stabilizarea spumei

Crom (Cr)

- cantitatea totala in organism $\approx 6\text{ mg}$
- concentratie serica $\approx 0.1 - 2\mu\text{g} / \text{l}$
- forma trivalenta este biologic activa, prezenta in alimente (cereale integrale, zahar nerafinat, drojdie de bere) sub forma unui complex denumit **factor de toleranta la glucoza (GTF)**.
(GTF contine crom trivalent, acid nicotinic, aminoacizi – glicocol, cistina, acid glutamic.
Sinteza de GTF scade progresiv dupa 40 de ani)
- necesarul zilnic $\approx 0,15-0,2\text{ mg}$

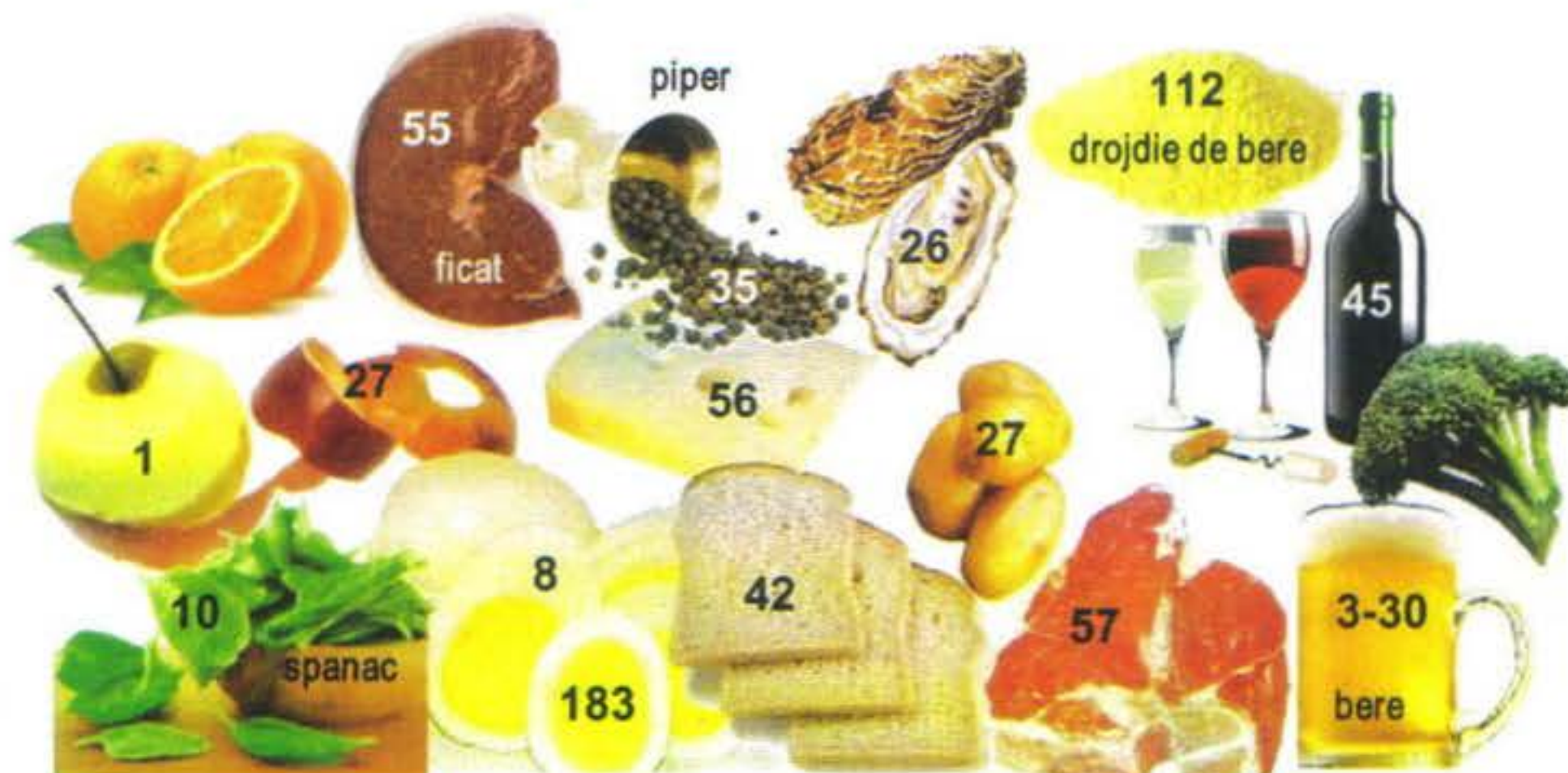


Figura 23. Continutul in crom al unor produse alimentare ($\mu\text{g} / 100\text{g}$ aliment)

Necesarul variază în funcție de vârsta și de starea fiziologică (mai crescut la bărbați)

0 -6 luni $\approx 0.2 \mu\text{g} / \text{zi}$

7-12 luni $\approx 5.5 \mu\text{g} / \text{zi}$

1-3 ani $\approx 11 \mu\text{g} / \text{zi}$

4-8 ani $\approx 15 \mu\text{g} / \text{zi}$

9-13 ani $\approx 21-25 \mu\text{g} / \text{zi}$

adolescenți $\approx 35 - 25 \mu\text{g} / \text{zi}$

19-50 ani $\approx 35 - 25 \mu\text{g} / \text{zi}$

> 50 ani $\approx 35 - 20 \mu\text{g} / \text{zi}$

- absorbția intestinală

- este redusă (0.4 – 2.5 din cantitatea consumată)

- este stimulată de vitamina C, B

- după absorbție este stocat în ficat, splină, os, țesuturi moi

- rol:

- crește activitatea insulinei - considerat co-hormon insulenic: GTF formează cu insulina un complex care facilitează fixarea hormonului pe receptor (cromul *per se* nu are acțiune hipoglicemiantă)

- carența de GTF determină hiperinsulinemie, scăderea nivelurilor plasmatice de colesterol, trigliceride și acizi grași liberi

- cromul: - controlează senzația de foame

- scade insulina circulantă

- scade lipogeneza

- scade colesterolemia totală

- crește fracțiunea HDL colesterol

- are efect hipotensor

- carența de crom este un factor de risc cardiovascular (biodisponibilitatea la crom scade cu vârsta)

Apare în circumstanțe care favorizează pierderile de crom (dietă bogată în zaharuri rafinate, infecții, efort fizic, graviditate, lactație, stres psihic), deficitul fiind accentuat de ingestia redusă

Fier (Fe)

- cantitate totală – 4-5 g

- concentrație serică: 0.7 – 1.9 mg/l

- element constitutiv

Fe heminic	Hemoglobina	2000 mg	65 %
	mioglobina	200 mg	3-5 %
	enzime	10 mg	0.3 %

Fe neheminic	transferina	3-4 mg	0.1%
	feritina	1000 mg	30 %

Fe sub forma liberă cantități mici - toxic

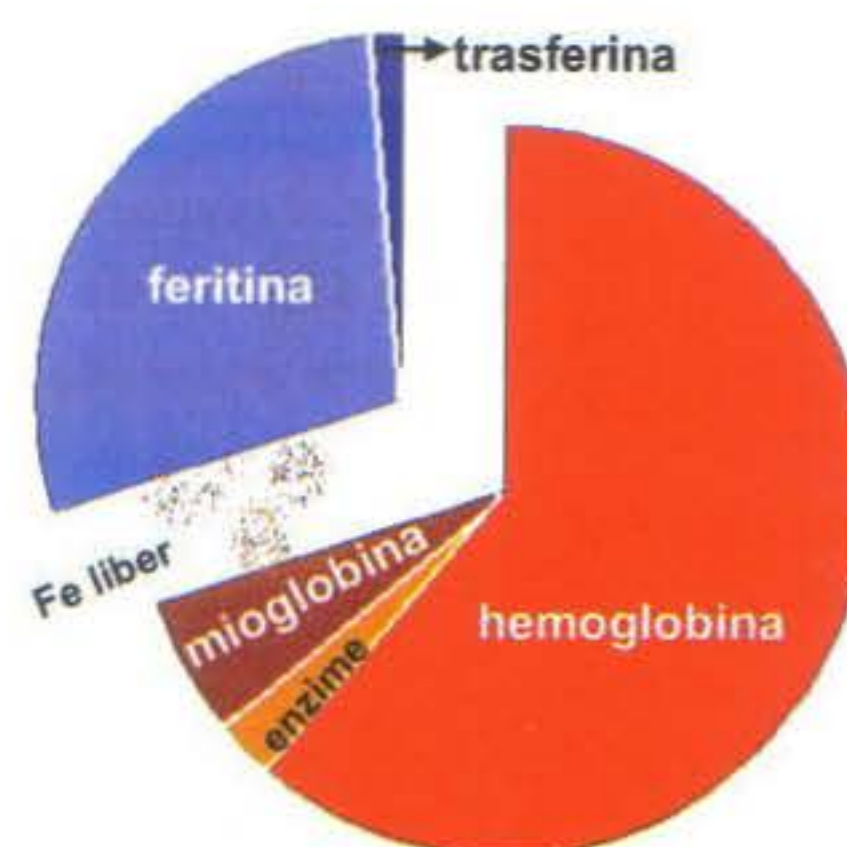


Figura 24. Compartimente cu fier



Figura 25. Necesarul de fier (mg / zi)

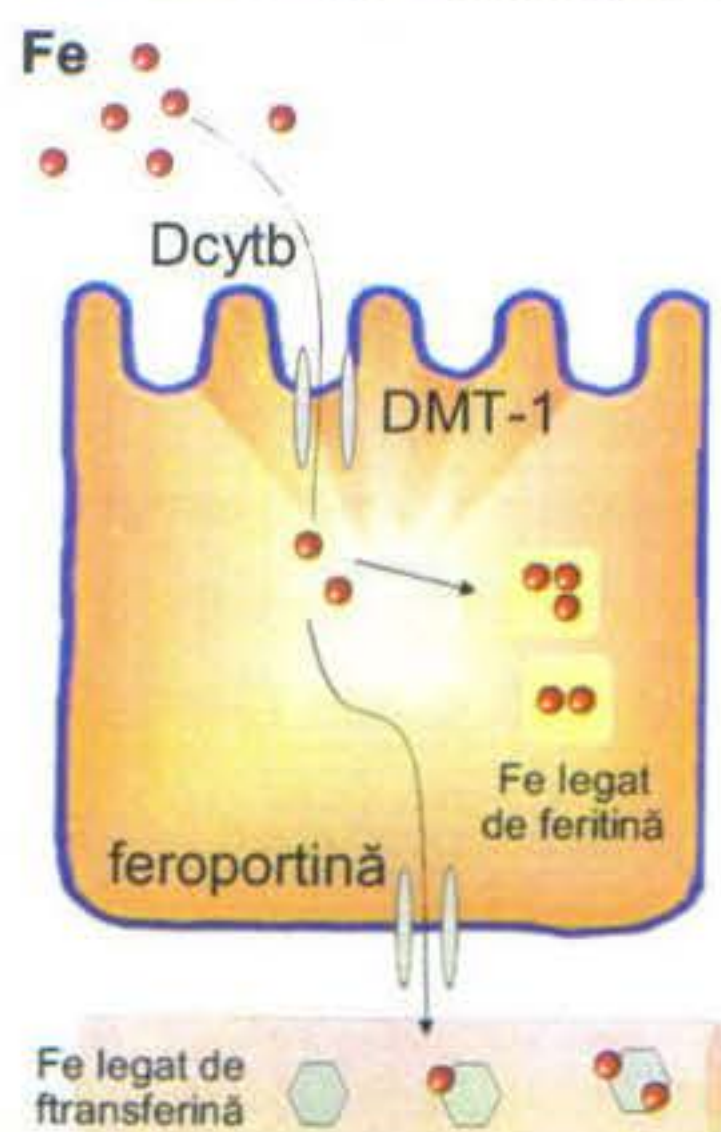


Organismul economisește fier (Fe din hemoglobina este reinnoit permanent: recuperat / reutilizat)
 ↓
 necesar zilnic relativ scăzut

Pierderile de fier ≈ 1-2 mg / zi (celule descuamate din tubul digestiv ⇒ 60%, epiderm ⇒ 30%,
 urina / sudoare / bila ⇒ 10%, menstruație ⇒ 0.3 – 1.3 mg / zi,
 donari de sange: la fiecare litru sustras se pierde 500 mg de Fe)

Absorbție

- 15-20% din conținutul rației alimentare (din carne → 22%, din vegetale → 1-8%)



Fe^{3+} este redus enzimatic la Fe^{2+} în prezența unei reductaze, Dcytb (duodenal citocrom b) și transportat prin mecanism activ la polul apical al enterocitului în prezența unei proteine transportoare DMT-1 (divalent metal transporter-1)

În enterocit:

- fierul este stocat sub formă de feritină (se pierde din organism când enterocitele se descuamă)
- poate părăsi enterocitul în zona bazo-laterală cu ajutorul unui transportor (feroportină)

Ionul de Fe^{2+} evacuat din celulă este convertit la Fe^{3+} în prezența hefeștin-oxidazei și este legat de transferină pentru a fi distribuit la țesuturi. Transferina eliberează fierul către precursorii de eritrocite care îl preiau de pe transferină prin endocitoză mediată de receptori.

Figura 27. Absorbția intestinală a fierului.

Factori care influențează absorbția Fe:

- tipul de aliment
- doza administrată (absorbție invers proporțională cu doza)
- sucul gastric – acidul clorhidric, pepsina
- necesarul de fe (necesar ↑ ⇒ absorbție ↑)

- activatori ai absorbției fierului neheminic:

vitamina C

acizii organici – citric, malic, lactic

aminoacizi: histidina, lizina, cisteina

oligoelemente: Cu, Mb

carne, peste: 1g carne echivalent 1mg vitamina C

- inhibitori ai absorbției Fe neheminic:

tanin - cafea, ceai, vin (1 pahar de ceai \Rightarrow reduce cu 50% absorbția)

calciu și fosfați (\Rightarrow fosfat feric insolubil; efect amplificat de prezența simultană a calciului care formează complexe insolubile calciu-fosfat \Rightarrow precipita Fe)

albumina din ou: scade cu 50% absorbția

oligoelemente: Co, Cu, Mn, Zn

fitati

Carența de Fe:

Cauze:

- creșterea necesarului (nou născut, copil, alăptare, sarcină)
- pierderi de Fe asociate unor stări patologice (sangerări cronice, parazitoze)
- insuficiența de aport (regim vegetarian)
- malabsorbție

Încărcare cu Fe (exemplu: hemosideroză)

Transferina din circulația portală se leagă de receptori specifici de pe membrana hepatocitelor.

↓
Sinteza de hepcidina (hormon peptidic, 25 aa)

↓
Eliberare în sânge

↓
Acțiune pe celule țintă: macrofage, enterocite

Fluor (F)

- cantitate totală în organism \approx
- concentrație serică 5-15 $\mu\text{g} / \text{l}$
- necesar zilnic (variabil în funcție de vârstă)
 - sugari $\approx 0.1 \text{ mg} / \text{zi}$ (nu mai mult de $0.4 \text{ mg} / \text{zi}$)
 - copii 1-3 ani $\approx 0.5 \text{ mg} / \text{zi}$ ($< 0.7 \text{ mg} / \text{zi}$)
 - copii 4-6 ani $\approx 1 \text{ mg} / \text{zi}$ ($< 2.2 \text{ mg} / \text{zi}$)
 - 9-18 ani $\approx 1.5 - 2 \text{ mg} / \text{zi}$ ($< 4 \text{ mg} / \text{zi}$)
 - adult $1.5 - 4 \text{ mg} / \text{zi}$ ($< 4 \text{ mg} / \text{zi}$)



Figura 28. Conținutul în fluor al diferitelor alimente (mg / 100g)

După absorbție la nivel intestinal:

- 80% se fixează pe smalțul dentar
- 20% se fixează pe oase, tendoane, cartilajii

Eliminarea prin sudoare, urina si mai putin prin materii fecale

Rol:

- în formarea dinților (intervine asupra solidității dinților, nu în creștere)
- stabilizează smalțul contra atacurilor acide și acțiunilor bacteriene
- acționează asupra smaltului deja format si favorizeaza remineralizarea portiunilor demineralizate si reconstructia cristalelor de fluoroapatita

Carența ⇒ determina perturbari ale structurii oaselor si dintilor

Aport excesiv ⇒ efecte toxice dependente de doza si timpul de expunere

Intoxicatia cu fluor poate fi acuta sau cronica

Intoxicatia acuta ⇒ perturbarea generarii si transmiterii influxului nervos

⇒ tulburari hepatice, hemoragii gastro-intestinale

Intoxicatia cronica ⇒ tulburari la nivelul dintilor (patarea smaltului, dinti friabili)

tulburari la nivelul scheletului (osteofluoroza)

Iod (I)

- cantitate totala in organism ≈ 10-20 mg
- concentratie serică ≈ 0.8 -6 μg / l
- necesar zilnic (variabil în funcție de varstă, starea fiziologică)
 - sugari ≈ 0.05 – 0.06 mg / zi
 - copii ≈ 0.07 – 0.15 mg / zi
 - adult ≈ 0.15/zi mg (barbati), 0.12/zi mg (femei)
 - gravide 0.15 mg / zi
 - lactație 0.2 mg / zi
- aportul alimentar este variabil funcție de obiceiurile alimentare zonale



Figura 29. Conținutul în iod al diferitelor alimente (mg / 100g)

- absorbție activă la nivelul mucoasei gastrice
- eliminare prin urină și materii fecale

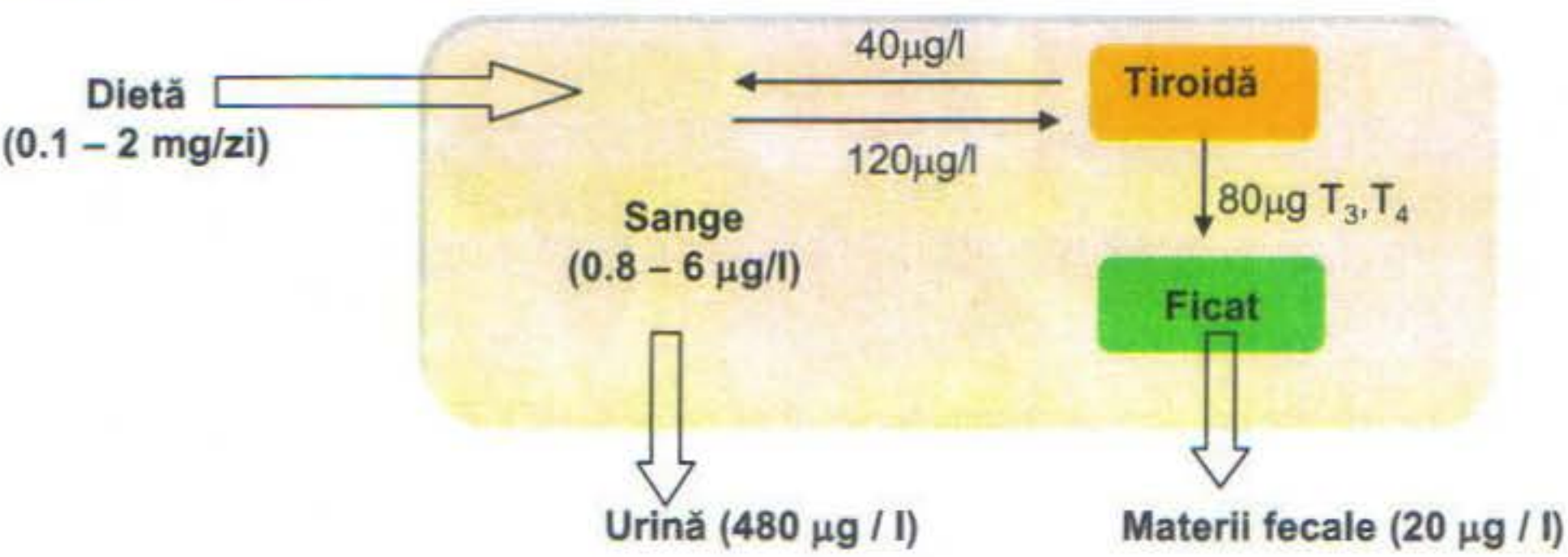


Figura 30. Iodul în organism

Rol: în sinteza hormonilor tiroidieni

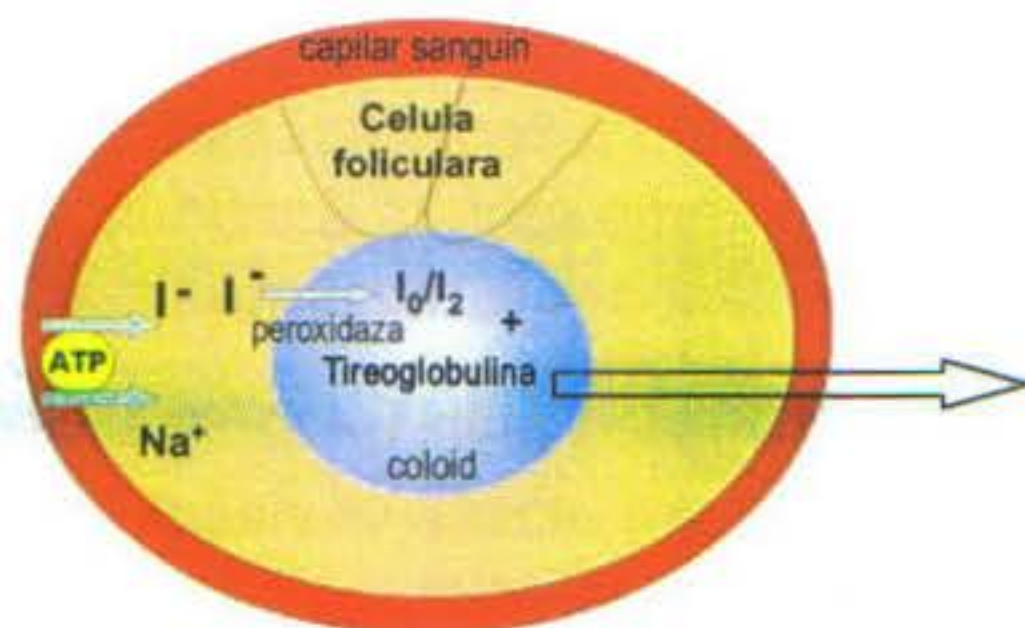
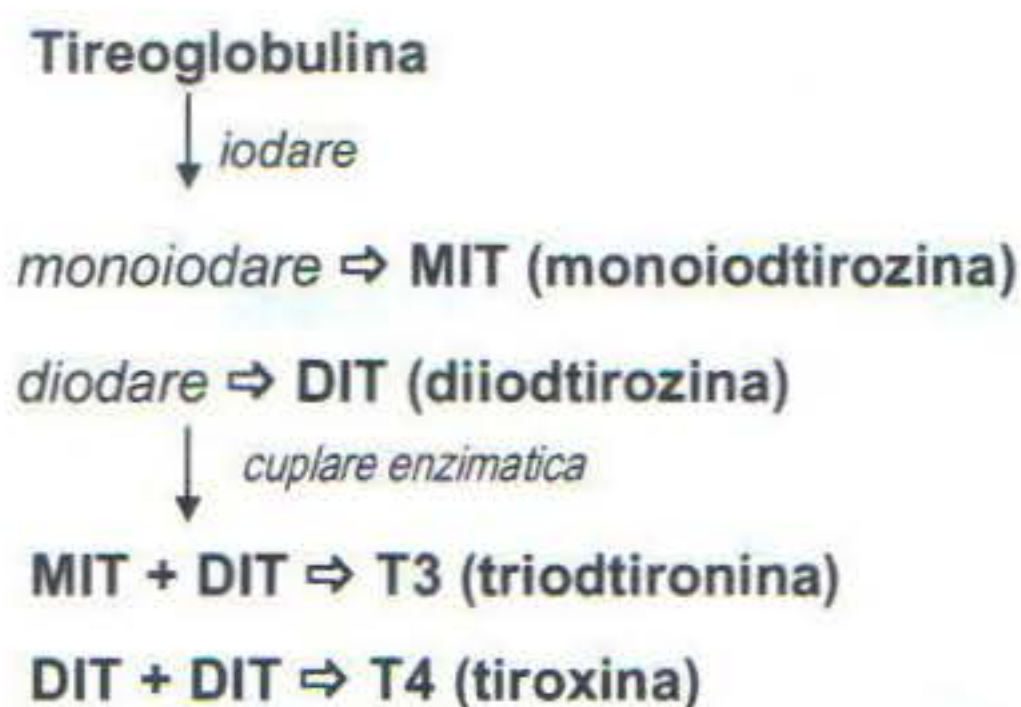


Figura 31. Captarea iodului de către celula foliculară tiroidiană



Iodul este captat din sange prin mecanism activ (pompă de iod) la polul bazal al celulei foliculare tiroidiene. La polul apical al celulei foliculare este oxidat în prezența unei peroxidaze la forma atomică (chimic reactivă). La interfața celulă foliculară / coloid se produce iodarea tiroglobulinei \rightarrow MIT, DIT. Cuplarea enzimatică ulterioară a MIT și DIT \rightarrow hormoni tiroidieni.

Carenta \rightarrow alterarea funcției tiroidiene \rightarrow tulburări în dezvoltarea fizică și mentală:

- copil \rightarrow cretinism gusogen
- adult \rightarrow gusa endemică

Exces \rightarrow hipertiroidie (gusa exoftalmică, boala Basedow Graves)

Litiu (Li)

- concentrație serică $\approx 2-7 \mu\text{g} / \text{l}$
- Conținutul în iod al diferitelor alimente :
 - cereale și vegetale $0.05 - 0.34 \text{ mg} / 100\text{g}$
 - iaurturi: $0.05 \text{ mg} / 100\text{g}$
 - carne $0.0012 \text{ mg} / 100\text{g}$
 - ape de suprafață $1-10 \mu\text{g} / \text{l}$
 - ape de mare $0.18 \mu\text{g} / \text{l}$
 - apă subterană $500 \mu\text{g} / \text{l}$
- aportul zilnic de litiu este dependent de obiceiurile alimentare (China $1600 \mu\text{g}/\text{zi}$, Japonia $900 \mu\text{g}/\text{zi}$, Germania $400 \mu\text{g}/\text{zi}$)
- litiul introdus în organism sub formă de săruri solubile este absorbit 100% în intestinul subțire (prin canale de sodiu) și excretat în principal prin urină
- în organism concentrațiile de litiu sunt mai crescute cu 20% în creier, rinichi și inimă la femeie, iar în ficat, plămân, tiroidă, concentrațiile sunt relativ egale
- rol: transportul neurotransmițătorilor, efect sedativ, inhibă activitatea tiroidei, scade lipoliza \rightarrow favorizează formarea țesutului adipos

Mangan (Mn)

- cantitate totală în organism $\approx 12-20 \text{ mg}$
- concentrație serică $< 1 \mu\text{g} / \text{l}$
- necesar zilnic: $2.5 - 5 \text{ mg} / \text{zi}$
 - sugari: $3 \mu\text{g}/\text{zi}$
 - adolescenți $1.6 - 2.2 \text{ mg}/\text{zi}$
 - adult $2.3 \text{ mg}/\text{zi}$
 - graviditate, lactație $2 \text{ mg}/\text{zi}$



Figura 32. Conținutul în mangan al diferitelor alimente (mg / 100g)

Dieta echilibrata asigura aportul zilnic adecvat \Rightarrow starile carentiale la om sunt rare

In organism se cantoneaza in special in ficat, os

Absorbtia este scazuta in cazul ingestiei crescute de P, Ca, Zn, Co, proteine de soia si Fe
(absorbtie competitiva)

Eliminari in special prin bila

Rol: - actiune detoxifianta

- limiteaza acumularea grasimilor
- hipoglicemiant
- in gluconeogeneza (constituent al piruvat carboxilazei si activator al fosfoenolpiruvat carboxilazei)
- esential pentru troficitatea cartilagiilor si tesutului osos (stimuleaza sinteza de mucopolizaharide si este cofactor al glicozil transferazei, necesara in formarea oaselor si cartilagiilor, activeaza prolidaza, o enzima implicata in sinteza colagenului)
- cofactor pentru numeroase enzime (SOD, arginaza, fosfataza alcalina)

Carenta: - rara (maladia articulara Mseleni - artroza endemica intalnita in regiuni sarace in mangan din Africa)
- manifestata prin displazie epifizara si tulburari ale procesului de mineralizare osoasa

- scade sinteza de mucopolizaharide
- tulburari ale functiei de reproducere (reduce fertilitatea)
- reduce toleranta la glucoza
- tulburari in metabolismul lipidic

Exces:

- tulburari in absorbtia fierului
- erori in replicarea ADN-ului (substituie Mg din ADN polimeraza)
- manganul inhalat (mai mult de 5 mg/m^3) \rightarrow toxicitate crescuta cu efecte neurologice grave

Molibden (Mo)

- cantitate totala in organism $\approx 10 \text{ mg}$
- concentratie serică $< 0.6 \mu\text{g} / \text{l}$
- necesar zilnic: $0.15 - 0.5 \text{ mg} / \text{zi}$

sugari: $2 \mu\text{g}/\text{zi}$

copil 4-9 ani $22 \mu\text{g} / \text{zi}$

adolescenti $43 \mu / \text{zi}$

adult $45 \mu\text{g}/\text{zi}$

graviditate, lactatie $50 \mu\text{g} / \text{zi}$



Figura 33. Conținutul în molibden al diferitelor alimente (mg / 100g)

- Rol:
- cofactor enzimatic (sulfit oxidaza, xantin oxidaza, aldehyd oxidaza)
 - favorizeaza absorbtia intestinala a fierului (faciliteaza transformarea fierului in Fe^{2+})
 - inhiba metabolismul cuprului si siliciului
 - favorizeaza absorbtia de fier
 - favorizeaza retentia de fluor in organism (in apa potabila impreuna cu fluorul si strontiul are rol in preventia cariei dentare)
 - antitoxic (este activator al enzimelor hepatice care intervin in procesul de detoxifiere)
 - sulfit oxidaza, xantin oxidaza, aldehyd oxidaza)

- Carenta
- alimentatie parenterala prelungita → intoleranta la aminoacizi sulfurati (molibdenul este cofactor pentru sulfit oxidaza)
 - absenta Mo in sol → ingestie de nitrozamine (compusi carcinogenici) (plantele au nevoie de Mo pentru a sintetiza nitratoreductaza, o enzima necesara pentru conversia nitratilor din sol in amoniac. In conditiile unei cantitati reduse de Mo in sol plantele transforma nitratii in nitrozamine)

- Exces:
- reduce absorbtia cuprului și poate cauza carență de cupru
 - determina cresterea nivelelor serice de acid uric → simptomatologie asemanatoare gutei (xantin oxidaza este implicata in transformarea nucleotidelor in acid uric)

Nichel (Ni)

- cantitate totala in organism ≈ 10 mg
- concentratie serică $5 \mu g / l$
- necesar zilnic: 0.035 mg / zi
 - copil 1-3 ani 0.2 mg / zi
 - 4-8 ani 0.3 mg / zi
 - adolescenti 0.6 mg / zi
 - adult, graviditate, lactatie 1 mg / zi



Figura 34. Conținutul în nichel al diferitelor alimente (mg / 100g)

- Rol:
- potenteaza activitatea insulinei
 - favorizeaza absorbtia intestinala a Fe si formarea hemului (in asociere cu Co si Cu)
 - hipotensiv (antagonist de adrenalina)
 - necesar pentru metabolismul metioninei si al vitaminei B12, lipidic, glucidic (vit B12 este necesara pentru efectele biologice ale nichelului)
 - actiune stabilizatoare asupra celulei hepatice si a acizilor nucleici

Carenta:

- favorizata de o dieta bogata in lipide si zaharuri rafinate
- poate determina - blocarea proceselor de gluconeogeneza
 - absorbtia deficitara a fierului

- Exces:
- apare in special la inhalatii → tulburari respiratorii, reactii alergice cutanate

Cupru (Cu)

- cantitate totala in organism ≈ 80-120 mg (muschi, oase, ficat, creier, sange)
- concentratie serică 80-140 µg / l
- necesar zilnic: 1.5 - 3 mg / zi
- sugari: 200 µg/zi
- copil 1-3 ani 340 µg / zi
- copil 4-8 ani 440 µg / zi
- adolescenti 890 µg /zi
- adult 900 µg/zi
- graviditate 1000 µg / zi
- lactatie 1300 µg / zi
- crescut: prematur (transferul cuprului de la mama la fat are loc in ultimele saptamani de sarcina)
- sportivi de inalta performanta (in timpul efortului pierderile pot atinge 70% din necesar)

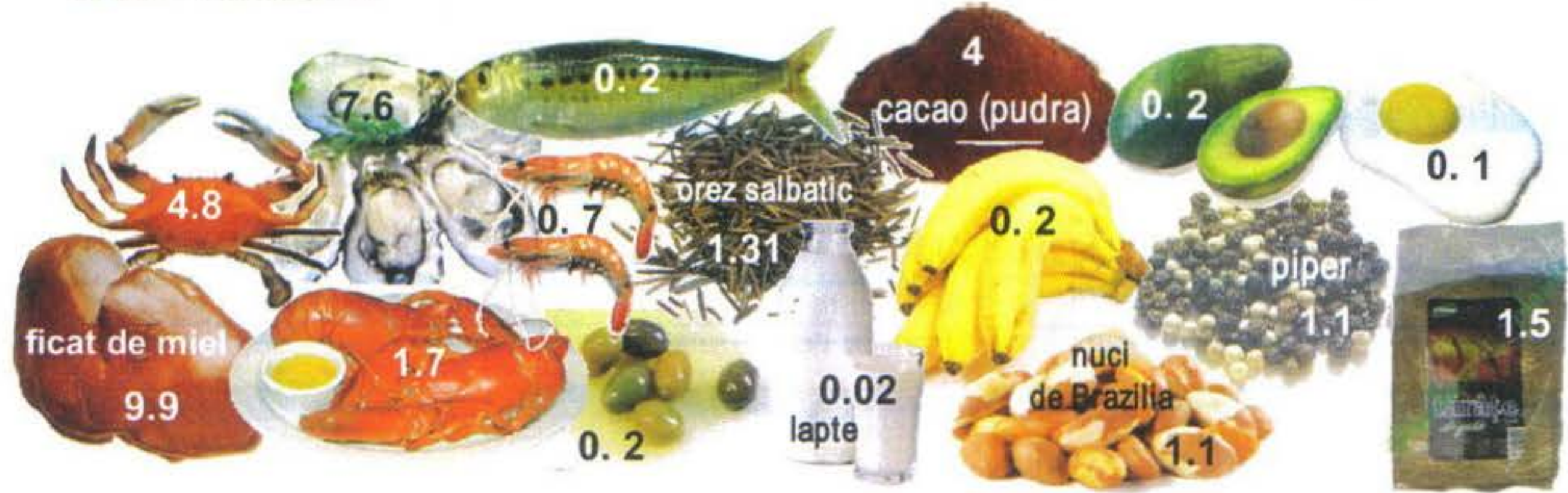


Figura 35. Conținutul în cupru al diferitelor alimente (mg / 100g)

- absorbtie: - la nivelul stomacului si duodenului
 - proces activ cu participarea metalo-tioninei si a a unor aminoacizi
 - inhibata de acid ascorbic, proteine vegetale, ioni ai unor metale (Zn, Ag,Hg, Cd, Mo)
- cutanata (utilizarea unei bratari de cu de 14g permite o absorbtie de 13mg / luna)
- eliminare: bila, materii fecale, urina

Rol:

- intra in constitutia unor enzime (superoxid-dismutaza, monoamin-oxidaza, citocromoxidaza, ceruloplasmina, cerebrocupreina)
- participa la sinteza mielinei, melaninei
- necesar pentru formarea elastinei
- asigura mentinerea senzatiei gustative (impreuna cu Zn si Ni)
- intervine in metabolismul Fe alaturi de Mo
- diminueaza producerea histaminei, ceea ce reduce manifestarile alergice

Carenta:

- prin aport insuficient – la sugari (laptele contine putin cupru)
- iatrogenica – tratamentul prelungit cu corticosteroizi care antreneaza mobilizarea Cu hepatic urmata de eliminari biliare crescute
- **Sindrom Menkes („sindromul părului de oțel”):**
 - afectiune ereditara recesiva legata de cromozomul X (ATP-7A Xq12-q13 ATPaza - proteina transportoare a cuprului)
 - are la bază perturbarea absorbției intestinale și utilizarea deficitară a cuprului din dietă, cu reducerea concomitentă a nivelului de ceruloplasmină din sange
 - caracterizata prin tulburari neurologice, scadere staturo-ponderala, par aspru, rasucit, friabil, hipotermie

Exces:

- Boala Wilson (degenerescenta hepatolenticulară) :**
 - boala ereditara autosomal recesiva (mutatii in gena ATP-7B)
 - retenția crescută de cupru afectează ficatul, creierul, rinichii și corneea (inel cornean Kayser-Fleischer brun-verzui), generând ciroză hepatică, demență sau efecte generalizate asupra sistemului nervos central

Seleniu (Se)

- cantitate totala in organism $\approx 6 - 13 \text{ mg}$
- concentratie serică $60-105 \mu\text{g} / \text{l}$ (1% se gaseste sub forma de glutathion-proxidaza)
- necesar zilnic: $0.07 - 0.2 \text{ mg} / \text{zi}$

sugari: $15 - 20 \mu\text{g}/\text{zi}$
copil 1-3 ani $20 \mu\text{g} / \text{zi}$
copil 4-8 ani $30 \mu\text{g} / \text{zi}$
adolescenti $55 \mu\text{g} / \text{zi}$
adult $55 - 60 \mu\text{g}/\text{zi}$
graviditate $60 \mu\text{g} / \text{zi}$
lactatie $70 \mu\text{g} / \text{zi}$

- absorbtie in duoden \Rightarrow captat de ficat si eritrocite \Rightarrow plasma



Figura 36. Conținutul în seleniu al diferitelor alimente ($\mu\text{g} / 100\text{g}$)

Rol:

- antioxidant (component principal al glutathion peroxidazei, intervine in sinteza coenzimei Q10)
- hepatoprotector alaturi de vitamina E si glutathion
- protejeaza impotriva actiunii toxice a unor metale grele, cum sunt plumbul si arseniul
- constiuent al enzimelor implicate in deiodinarea hormonilor tiroidieni
- rol antianceros
- ajuta la sinteza anticorpilor;
- intervine in transportul transmembrantar al ionilor;
- asigura reglarea nivelului hormonilor masculini si buna functionare a prostatei
- selenatul are efecte reglatoare asupra glicolizei, a gluconeogenezei si a metabolismului acizilor grasi cu efec benefice in diabetul zaharat

Carenta:

- s-a evidentiat in ariile geografice deficitare in seleniu (Noua Zelanda, regiunea Keshan din China, regiuni din Fnlanda, Danemarca) unde se asociaza cu **maladia Keshan**, o forma endemica virala de cardiomiopatie care afecteaza copiii si femeile tinere (cardiomiopatia poate fi prevenita, dar nu si tratata printr-un supliment de selenit de $50 \text{ mcg}/\text{zi}$)
- se mai coreleaza cu **boala Kashin-Beck** (implica afectare articulara si osoasa) si cretinismul mixedematos endemic (caracterizat prin retard mental sever).
- contribuie la aparitia xerodermiei, matretei, cataractei, asteniei

Exces:

- determina boala numita **selenoza** care se manifesta prin fragilitatea fanerelor (caderea parului, friabilitatea si exfolierea unghiilor), greeata, iritabilitate, astenie, neuropatie periferica (parestezii)

Siliciu (Si)

- cantitate totala in organism $\approx 3-5$ mg (\Rightarrow continutul maxim de siliciu \Rightarrow in perioada neonatala
 \Rightarrow scadere lenta si progresiva odata cu inaintarea in varsta)
- reprezinta substanta cea mai abundenta (28%) din scoarta terestra, dupa oxigen, dar in organismul uman reprezinta numai 0,05% din greutatea corporala
- concentratie serică $0.5 \mu\text{g} / \text{l}$
- necesar zilnic: $10-30$ mg / zi



Figura 37. Conținutul în siliciu al diferitelor alimente ($\mu\text{g} / 100\text{g}$)

Rol:

- contribuie la formarea tesutului osos si cartilajelor (faciliteaza depunerea calciului si sinteza de collagen si glucosaminoglicani)
- necesar in formarea tendoanelor, pielii, fanerelor, tesutului conjunctiv cat si in metinerea troficitatii acestora
- efect benefic asupra elasticitatii si rezistentei pielii (component al fibrelor de elastina)
- in procesul imbatranirii precoce
- in patologia cardiovasculara (arterele aterosclerotice au un continut de siliciu de 14 ori inferior arterelor normale)
- implicat in patogenia maladiei Alzheimer

Exces:

- inhalarea particulelor fine de SiO_2 produce granuloame si fibroza (silicoza) pulmonara.

Staniu (Sn)

- cantitate totala in organism ≈ 14 mg
- concentratie serică $140 \mu\text{g} / \text{l}$

Rol:

- in imunitate
(se gaseste in cantitate crescuta in timus)
- in absorbtia si utilizarea tisulara a vitaminei B12
- potenteaza efectele fluorului in prevenirea cariei dentare
- stabilizeaza structura terciara acizilor nucleici si proteinelor
- implicat in peroxidarea lipidelor in maladia Alzheimer



Figura 38. Conținutul în staniu al diferitelor alimente ($\mu\text{g} / 100\text{g}$)

Carenta:

- descrisa experimental la sobolani se manifesta prin alopecie, intarzieri in crestere, alterari ale masei osoase

Exces:

- apare in consumul exagerat de legume si fructe acide conservate cand Sn din ambalaj este metilat transformandu-se intr-o neueotoxina pentru sistemul nervos central

Vanadiu (Vn)

- cantitate totala in organism $\approx 3-5$ mg
- concentratie serică $0.5 \mu\text{g} / \text{l}$
- necesar zilnic: $10 \mu\text{g} / \text{zi}$
- concentratii crescute se gasesc la nivelul ficatului, rinichiului, oaselor

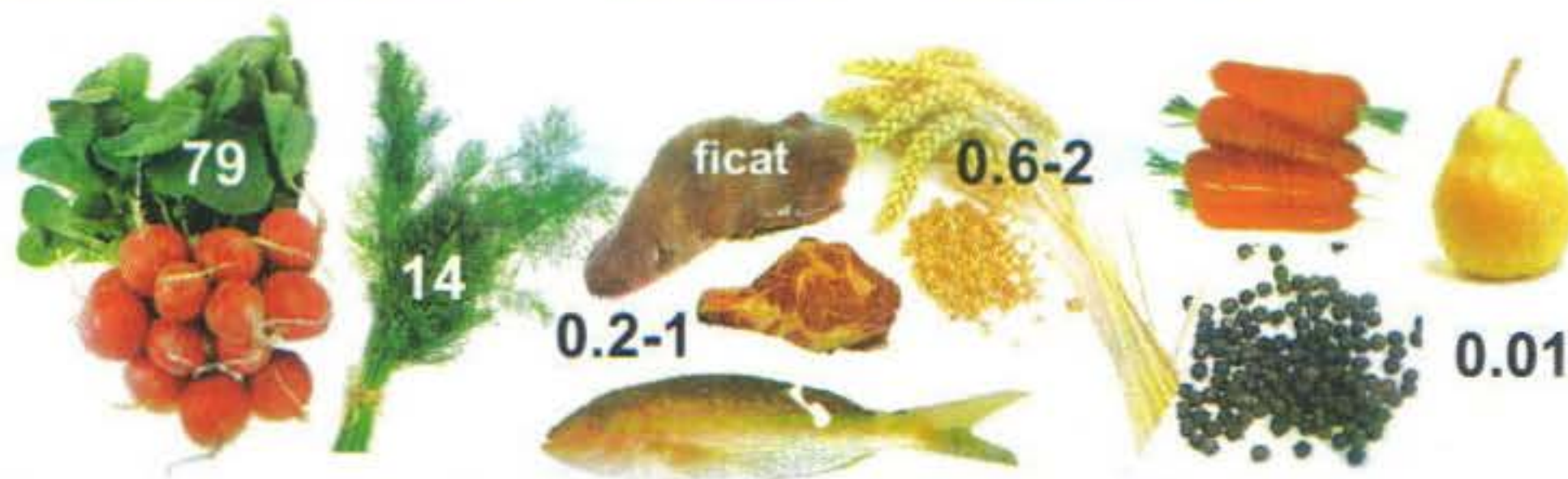


Figura 39. Conținutul în vanadiu al diferitelor alimente ($\mu\text{g} / 100\text{g}$)

Rol:

- intervine în creștere, în metabolismul lipidic (inhiba sinteza de colesterol)
- efect reglator asupra ATP-azei de Na/K și calciu
- intervine în modularea activității musculare, renale, cerebrale
- antitumoral
- insulino-mimetic (în doza de $40-50 \text{ mg/zi}$) prin inhibarea tirozin fosfatazei (impiedica defosforilarea tirozinei din structura receptorului pentru insulina). Ca urmare scade rezistența periferică la insulina și crește transportul glucozei în celule facilitând utilizarea acesteia de către țesuturi.

Carenta:

- apare în absorbția scăzută a Vn datorită cantităților crescute de Fe, $\text{Al}(\text{OH})_3$, Cr din dietă
- determină alterarea metabolismului hormonilor tiroidieni
- interferează cu procesul normal de mineralizare osoasă

Exces:

- întâlnit în psihoza maniaco-depresivă, intoxicații profesionale
- determină deficit de creștere, afectarea ficatului și a sistemului nervos, insuficiență renală
- scade concentrațiile de coenzima A și Q prin dezinhibarea fosforilării oxidative

Zinc (Zn)

- cantitate totală în organism = 2 g ($1.7-2.4$ g)
- concentratie plasmatică $70-125 \mu\text{g/l}$
 - 40 % legare specifică de α_2 - Zn macroglobulină
 - 50 % legare nespecifică de albumină, transferină, IgG, aminoacizi
 - 10 % rapid disponibil (schimb cu celula)
- Zn intracelular (99%): în special în piele, ochi, mușchi, hematii (anhidrază carbonică)
- necesar zilnic: $3-15 \text{ mg/zi}$

sugari: 2 mg/zi
 copil 1-3 ani 3 mg/zi
 copil 4-8 ani 5 mg/zi
 adolescenți $8-10 \text{ mg/zi}$
 adult: bărbați - 11 mg/zi
 femei - 8 mg/zi
 sarcină 12 mg/zi
 graviditate 13 mg/zi



- prezenta în organism: 2 forme:

- stabilă \Rightarrow Zn este legat de proteine structurale, metaloenzime, acizi nucleici
- ușor mobilizabil \Rightarrow Zn este legat de imidazol, grupările -SH ale proteinelor

Figura 40. Conținutul în zinc al diferitelor alimente ($\text{mg} / 100\text{g}$)

Absorbție - la nivelul intestinului subțire prin mecanisme active (predominant în duoden și jejun)

- forma chimică (ZnO nu se absoarbe)
- scăzută în dieta bogată în - cazeină, cupru (exercită efect competitiv)
- fitați (formează cu Zn complexe greu absorbabile)
 - ⇒ copiii cu o dietă bogată în cereale și lactate prezintă carență de Zn

Eliminare: materii fecale, urină, sudoare

Rol: - Zn intră în structura a ≈ 100 metaloenzime (superoxid dismutază, anhidrază carbonică, fosfatază alcalină, enzimă de conversie a angiotensinei, carboxipeptidază)

- intervine în activitatea hormonilor
 - activează pancreasul endocrin: insulină + Zn ⇒ crește durata de acțiune a acestora
 - secreția de gonadotropine: carență de Zn ⇒ hipogonadism, tulburări de spermatogeneză, insuficiență ovariană (cicluri anovulatorii și amenoree secundară)
 - STH: carență de Zn determină tulburări de creștere
 - reglează activitatea axului hipofizar - CSR și hipofizar - tiroidian: carență de Zn determină scăderea eliberării de TSH și ACTH
- organogeneză: deficitul de Zn are efect teratogen determinând malformații la nivelul sistemului nervos central și al osului
- rol în imunitate: Zn stimulează sinteza ADN-ului și contribuie la diviziunea limfocitelor și macrofagelor
- crește durata de viață a macrofagelor
- este implicat în răspunsul organismului la agresiuni prin axul hipofizar - corticosuprarenalian
- carență de Zn determină disfuncții trombocitare
- accelerează cicatrizarea plăgilor, arsuri
- utilizat în tratamentul acneei ($ZnSO_4$ + vitamina A)

Aluminiu (Al)

- cantitate totală în organism $\approx 3 - 5$ mg
- concentrație serică $10 \mu g / l$
- necesar zilnic: $2 - 10$ mg/zi



produsele lactate, grăunțele și produsele cerealiere, deserturile și băuturile pot avea niveluri mai ridicate de aluminiu decât cele normale datorită utilizării aditivilor alimentari care conțin compuși ai aluminiului (de exemplu: fosfat de aluminiu și sodiu).

Rol:

- favorizează dezvoltarea facultăților cognitive (copil)
- este implicat în adaptarea la stres (la adult)

Exces:

- encefalopatie la dializați datorită nivelului crescut de Al din fluidele necesare dializei
- boala Alzheimer (creierul pacienților diagnosticați cu această boală conține de 10 până la 30 de ori mai mult aluminiu)
- maladiile Lou Gehrig și Parkinson - întâlnite în Guam și Noua Zeelandă, arii geografice cu sol sărac în Ca și Mg , dar bogat în Al și Fe
- anemie, osteomalacie (oasele moi sau sfărâmițoare, din cauza tulburărilor profunde în metabolismul fosforului și al calciului din masa osoasă), infarcte

Implicatii fiziologice ale principalelor

- elemente chimice
- molecule - anorganice
- organice



forme de viata



Fiziologia celulara



Fiziologia tesuturilor



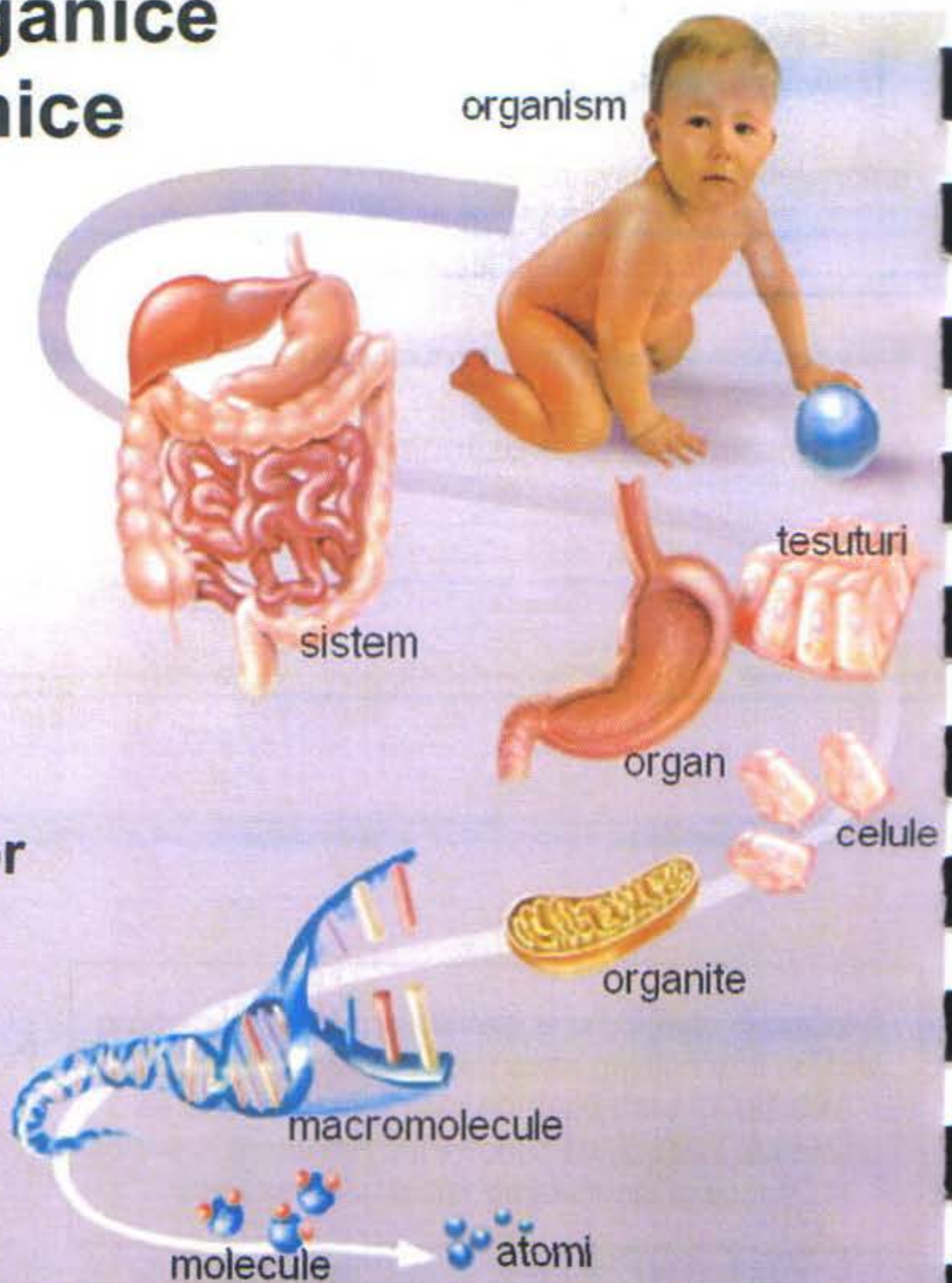
Fiziologia organelor



Fiziologia aparatelor si sistemelor



Organismul tot unitar in echilibru dinamic
cu mediul inconjurator



Proprietatile fundamentale ale materiei vii

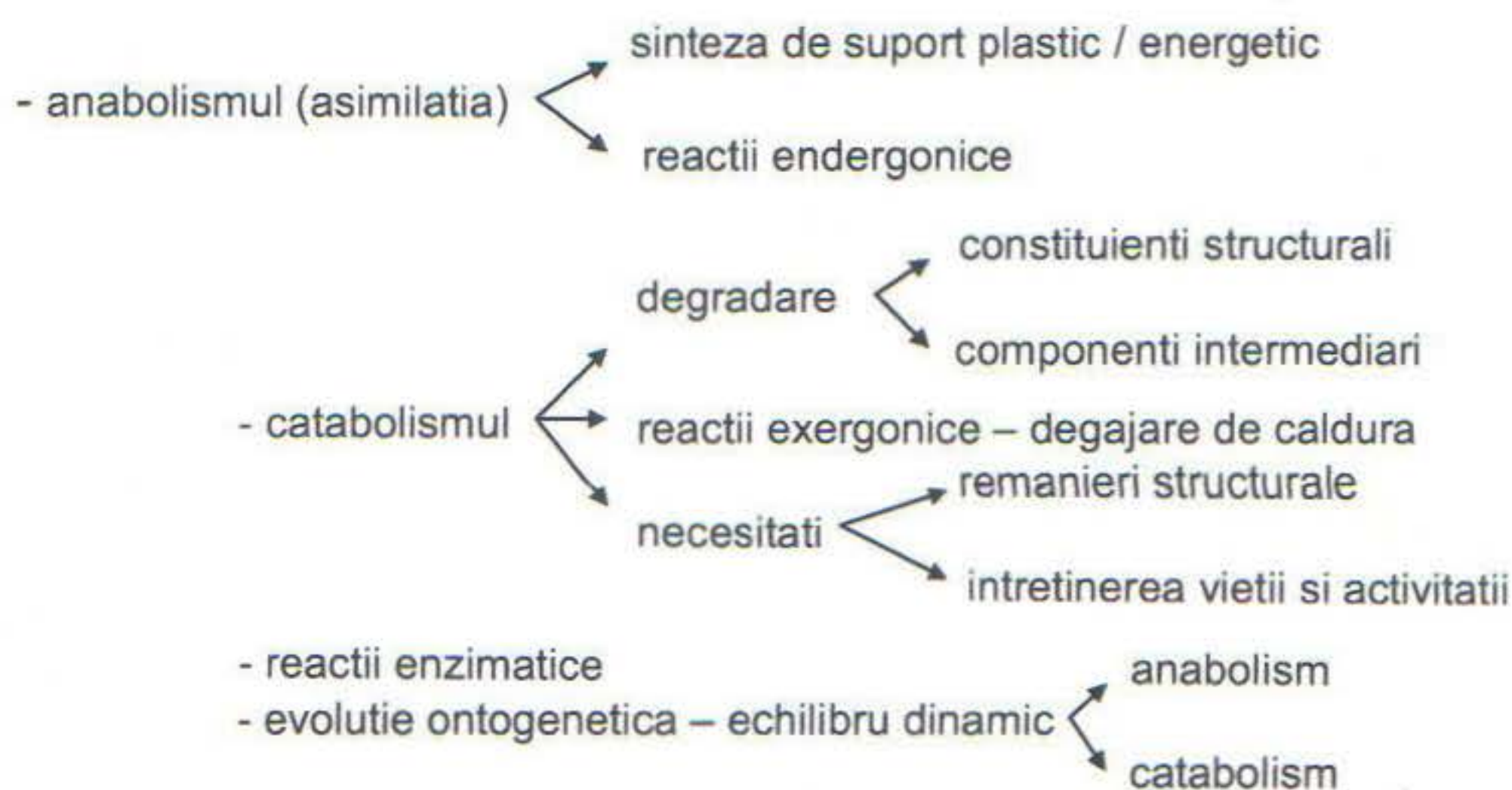
Moleculele organice, din ce in ce mai complexe au capatat posibilitatea de a realiza schimburi cu mediul in care erau confinate, inzestrandu-se cu proprietati particulare de comportament. Acestea se regasesc la toate formele de existenta a vietii incepand cu virusurile si culminand cu organismul uman, de aceea ele au fost retinute ca proprietati fundamentale ale materiei vii:

- excitabilitatea
- metabolismul
- reproducerea

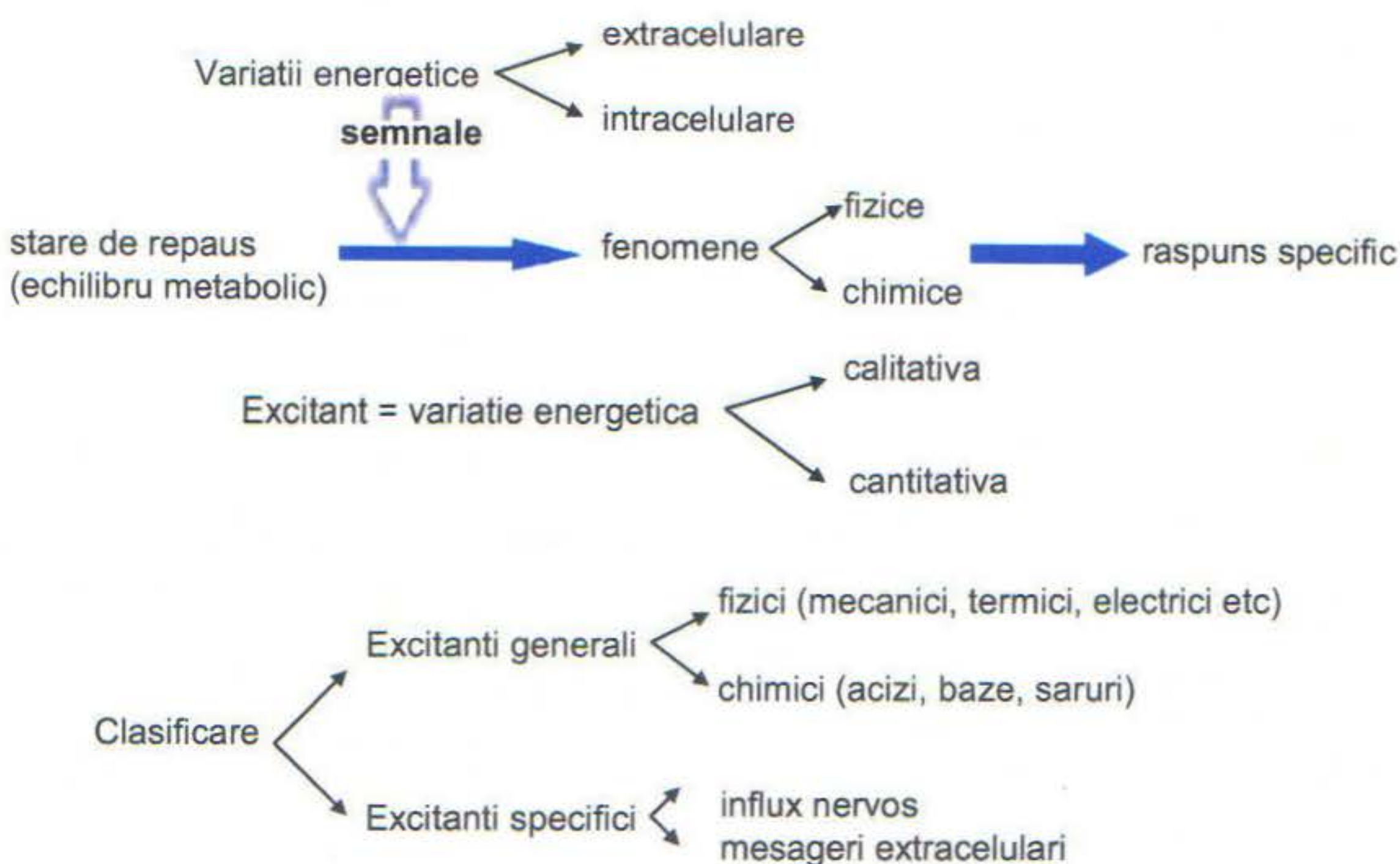
Metabolismul poate fi definit ca proprietatea fundamentala a oricarei structuri vii care asigura substrat plastic si energetic pentru viata, activitatea si reproducerea acestora.

Metabolismul mai poate fi interpretat si ca un proces de schimb bidirectionale intre materia vie si mediul sau de viata intrucat organismele preiau din mediul de viata tot ce le este necesar existentei si in acelasi timp ofera mediului produsii activitatii lor.

Fazele metabolismului sunt anabolismul si catabolismul.



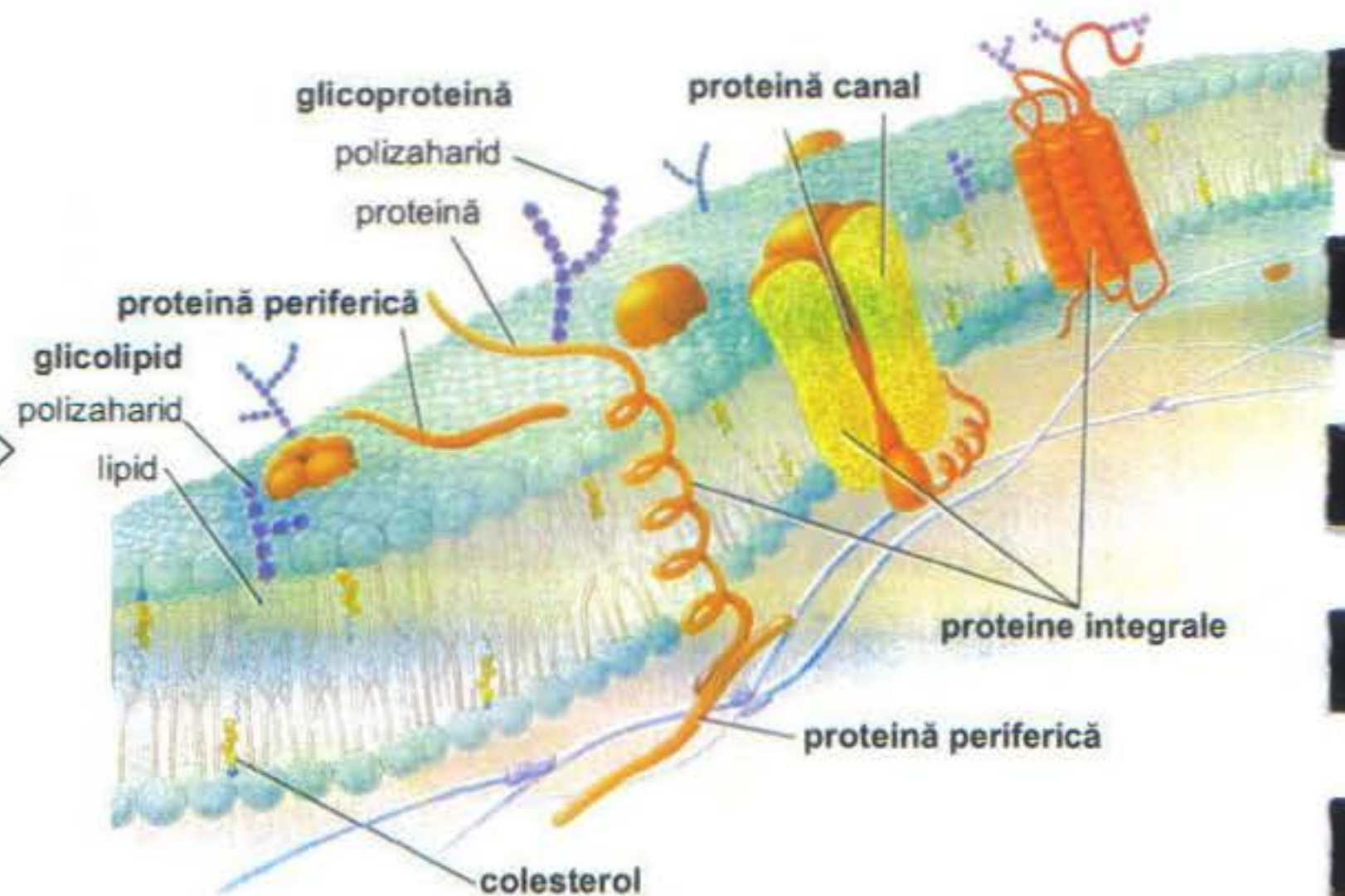
Excitabilitatea, proprietate fundamentala a materiei vii reprezinta capacitatea oricarei structuri vii de a raspunde prin manifestari specifice la impactul cu orice forma de variatie energetica.



FIZIOLOGIE CELULARA GENERALA

Suprafata celulara

- *ectoplasma*
- *plasmalema = membrana celulara*
- *zona de microvecinatate*



Ectoplasma

- citoplasma periferică
- delimitare - imprecisă
 - aproximativ 1-2 μm
- hialoplasma - mai vascoasă și rigidă comparativ cu granuloplasma
 - K^+ ↓ vascozitatea
 - Ca^{2+} și Mg^{2+} ↑ vascozitatea
- conținut - proteine contractile: spectrina, actina
- zonă de ancorare pentru
 - proteine membranare
 - sisteme contractile citoplasmatiche
- rol - procese - fosforilare / defosforilare
 - fagocitoza
 - pinocitoza
 - exocitoza
 - mobilitate celulara

Membrana celulară - delimitare - imprecisă

(plasmalema)

- 7,5 nm (75 \AA)

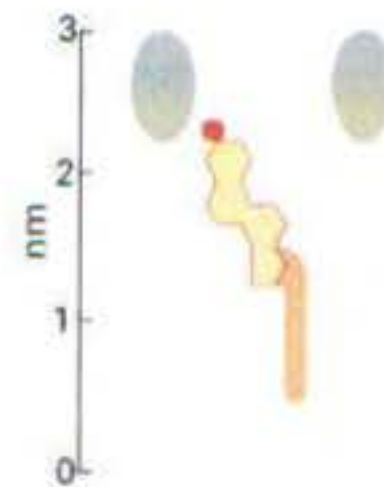
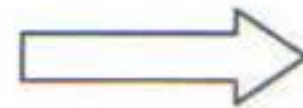
- compoziție chimică: lipide, proteine, polizaharide

evidențiere: separare - ultracentrifugare diferentiată

celulă preferată: hematia (anucleată, fără organite, soc osmotic)

Lipidele membranare

- 1/3 - 2/3 din conținutul membranei
- ambifile - 2 poli
 - hidrofil - fosfolipide
 - glicolipide
 - hidrofob - acizi grași
- colesterol - 25% din lipidele membranare



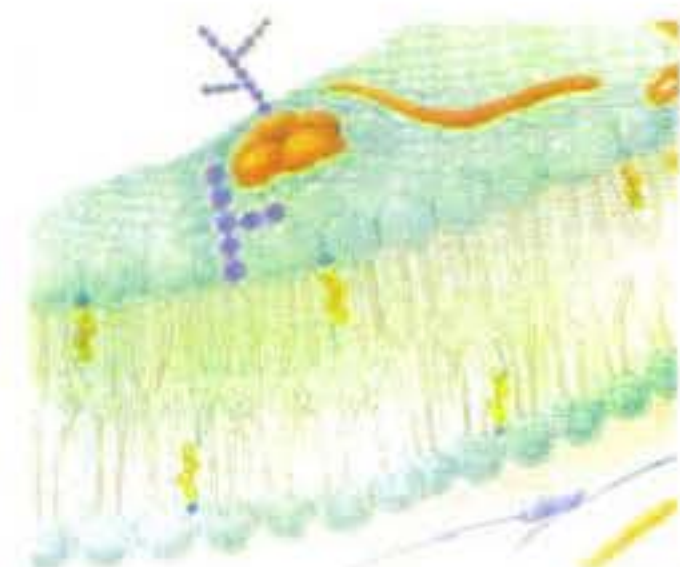
Proteinele membranare

- imprimă funcțiile specifice membranei
- separare → detergenți → electroforeză în gel de poliacrilamidă
- clasificare
 - proteine periferice - legare - forțe electrostatice
 - prin punți de hidrogen
 - proteine integrale



Polizaharide complexe

- acid sialic, cerebrozide, ganglioze
- ! mucoproteine
- forme - glicolipide
- glicoproteine
- rol - încărcarea electrică a membranei
 - adezivitatea
 - antigenicitatea
- membranara (celulară)



Arhitectura functionala a membranei celulare

Ambifilitatea lipidelor

- in mediu apos – micelii – sfere (a)
- dublu strat (b)

- 2 poli - hidrofoab - mascat în interiorul agregatului
- hidrofil – mediul apos

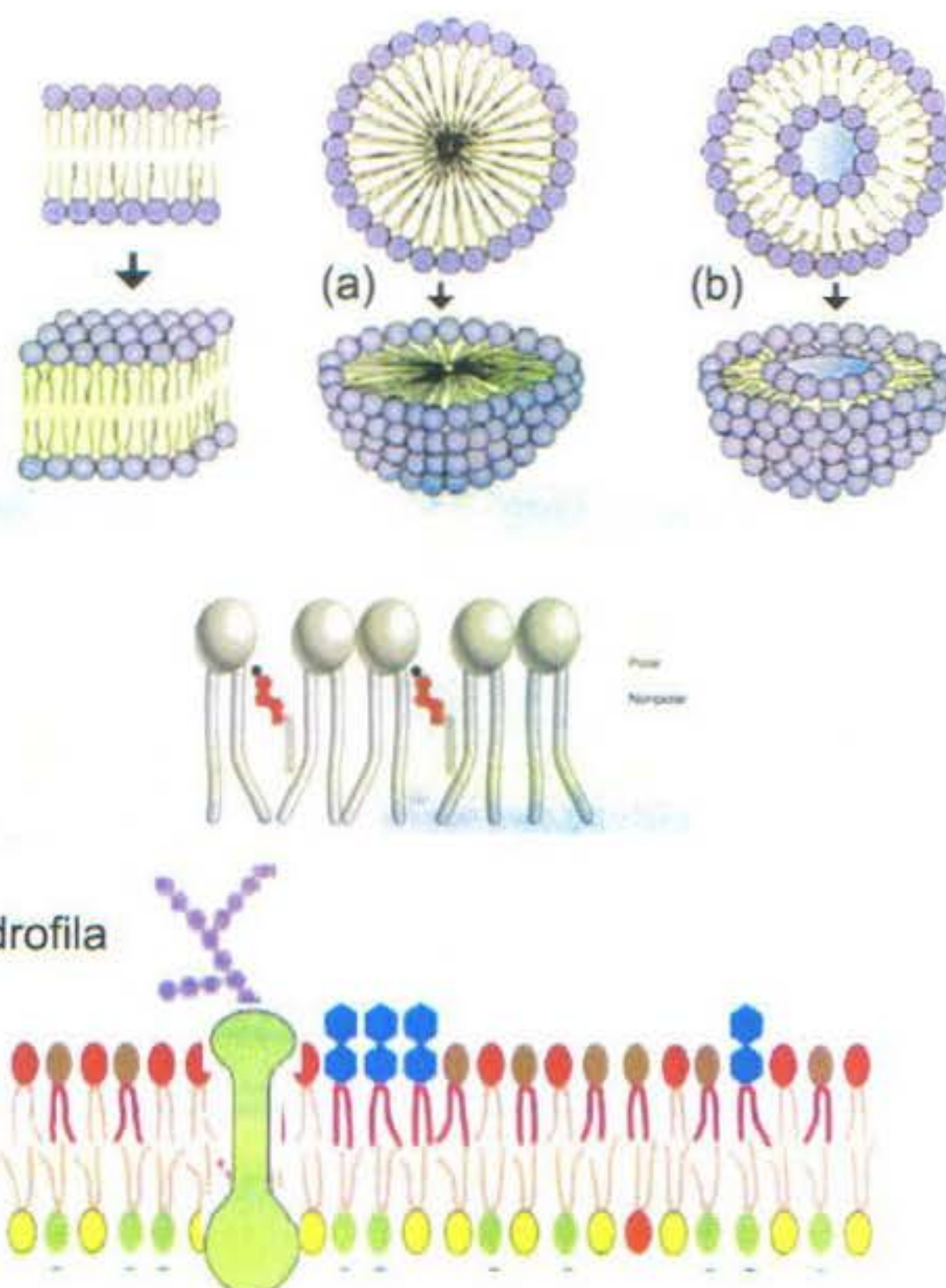
fosfolipidele } dublu strat
glicolipidele }

colesterolul

- stabilitatea dublului strat lipidic
- nucleul steroid (rigid)
- jonctiune – partea hidrofoaba / partea hidrofila

asimetria dublului strat lipidic

- distributia diferita a sarcinilor electrice
- glicolipidele - exclusiv pe fața externă
- solvent pentru proteinele membranare

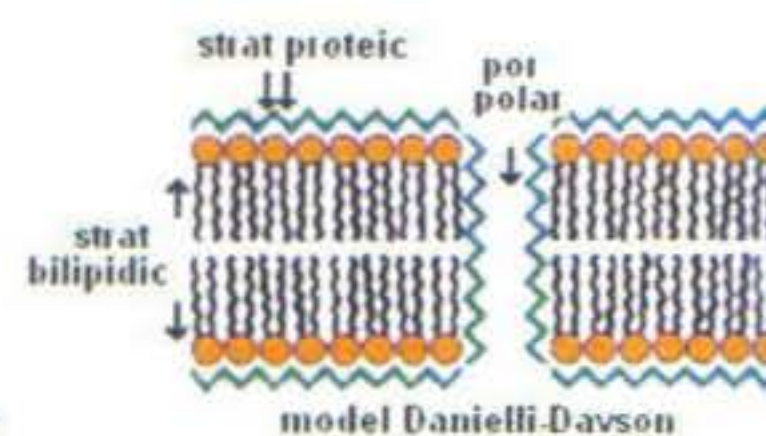


Modele membranare

criteriu - interacțiunea lipide – proteine in mediu apos

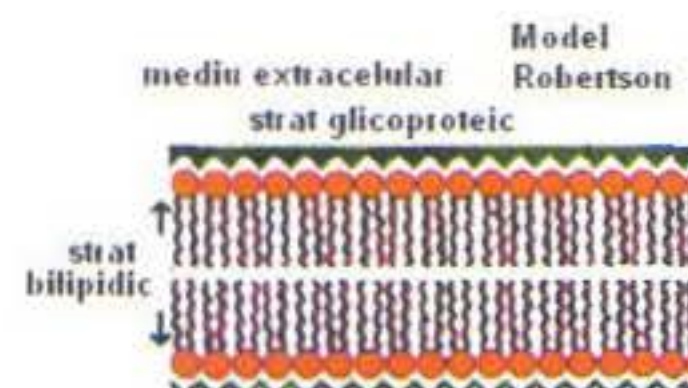
Danielli-Davson

- sandvici - dublu strat lipidic
- proteine - fibrilare / globulare
- interacțiuni electrostatice proteine / lipide
- suprafața proteinelor - sarcini electrice pozitive / negative
- neutralizate de incarcarea capetelor polare a fosfolipidelor



Robertson (în 1971)

- “units membrane”
- repartitia diferita a proteinelor pe fata interna / externa

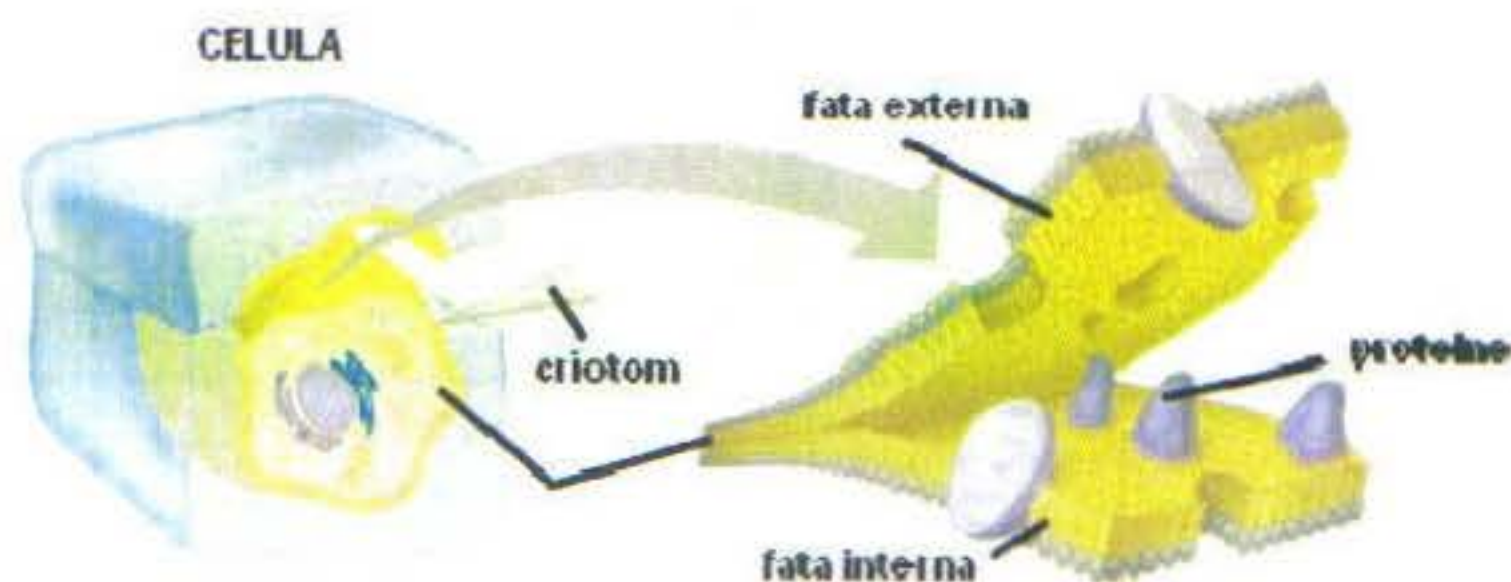


modelele micelare (Parpart si Ballentine – 1952; Glauert - 1964)

- proteinele globulare - dispersate într-un mediu fosfolipidic
- existența porilor
- activitate enzimatica membranara
- difuziunea ionilor

Modelul mozaicului fluid (SJ Singer și GL Nicolson, 1972)

- acceptă elementele valabile ale modelelor - Danielli – Davson / Robertson
- metoda criodecapajului - “freeze-fracture”



Asimetria membranară

➤ dublu strat lipidic – marea lipidică

➤ iceberguri – proteine integrale

⇒ partile hidrofobe ale lipidelor in centru

⇒ partea hidrofoba a proteinelor

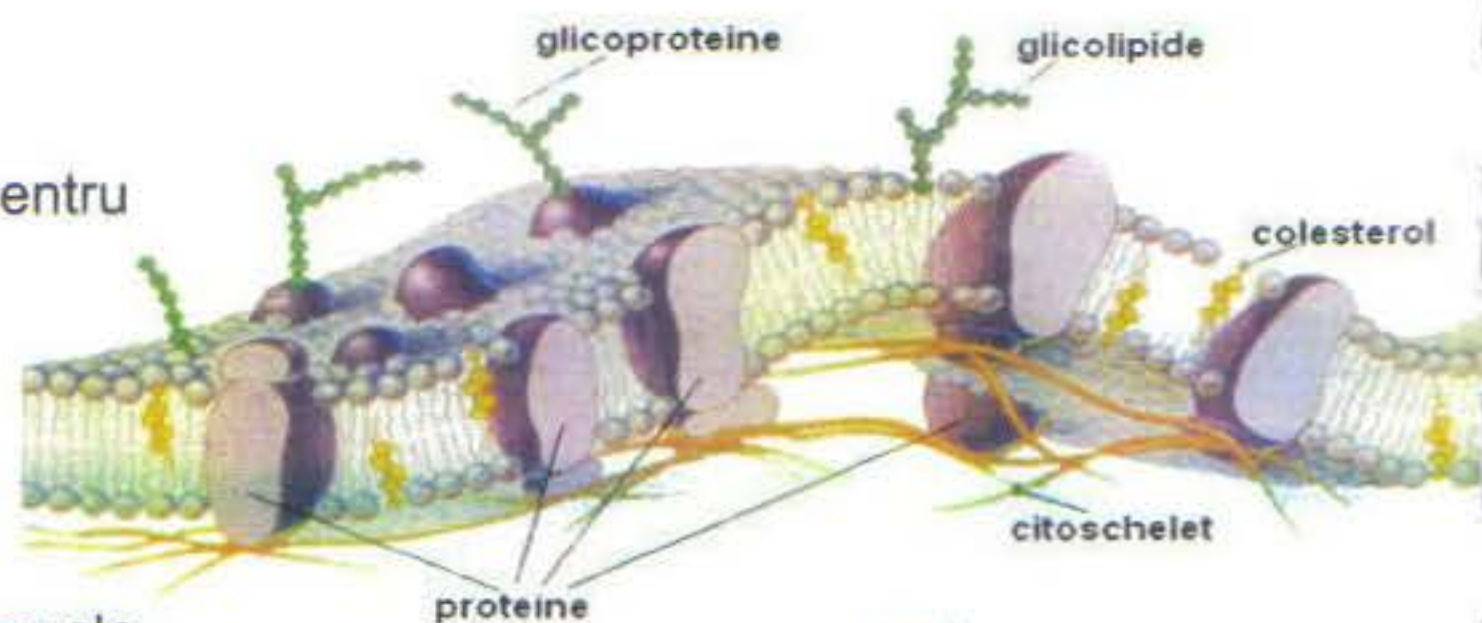


proemina in mediul apos

– proteine extrinseci

⇒ partile polare ale lipidelor

⇒ partile polare ale proteinelor integrale



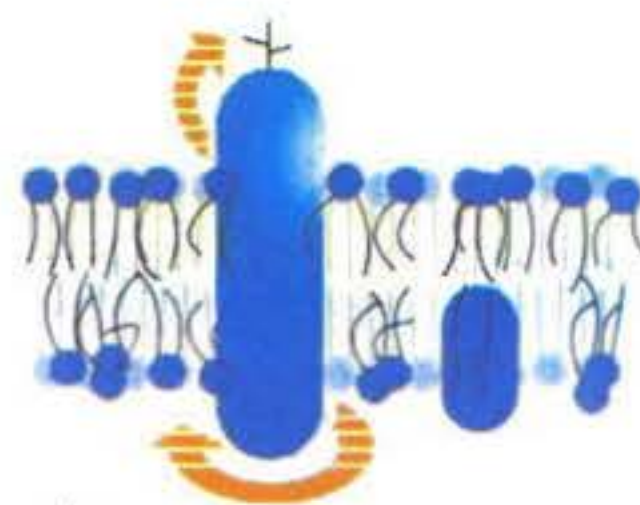
membrana – mozaic de regiuni in dublul strat lipidic

– mobilitatea elementelor – marea lipidică – fluida

– iceberguri proteice mobile

- rotire in axul proteinei

- perpendicular pe planul membranei



Lipid rafts – microdomenii membranare bogate in:

- colesterol

- glicosfingolipide

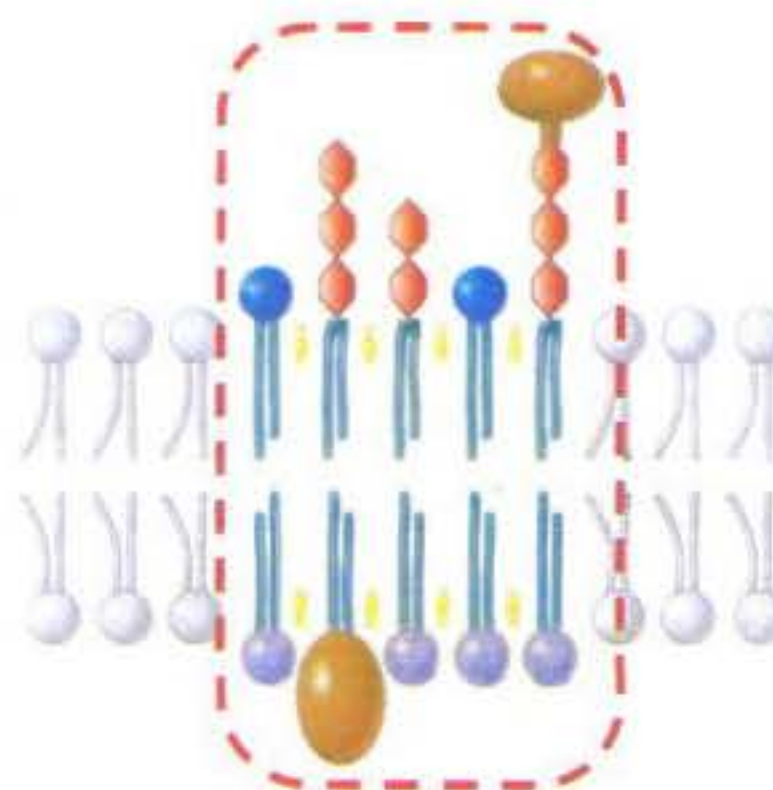
- au fluiditate mai mica decat restul membranei

- implicate in:

- transductia semnalului biologic

- endocitoza

- migrarea colesterolului



Zona de microvecinătate celulară (Weiss)

- imprecis delimitată - de la o celulă la alta

- aceeași celulă - starea de activitate

- importanță fiziologică

- zonă de adsorbție pentru celulă (membrana celulară)

- macromolecule - lipoproteice

- glicoproteice

} *interrelații cu mediul extracelular*

Clasificarea membranelor

A. după infrastructură

– globulară → mitocondria

– asimetrică → plasmalema

– simetrică → membrana granulelor secretorii

B. după grosime

– subțire (50-60 Å) – membrana internă a mitocondriei

– medie (60-80 Å) – membranele complexului Golgi

– groasă – plasmalema

– membrana care înconjură granulele de glicogen

C. din punct de vedere functional

– membrana celulară

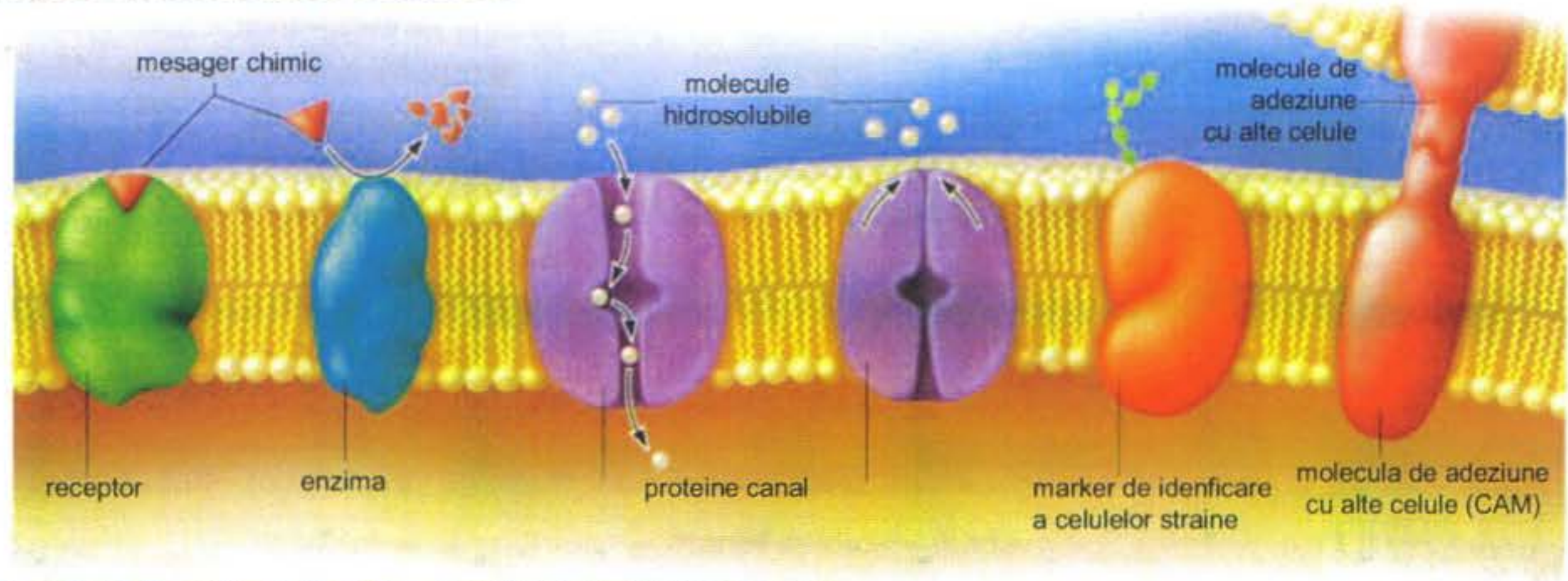
– membranele organelor celulare

– membrane specializate (sinaptice, mielinice, cu platou striat etc.)

D. membrane tisulare

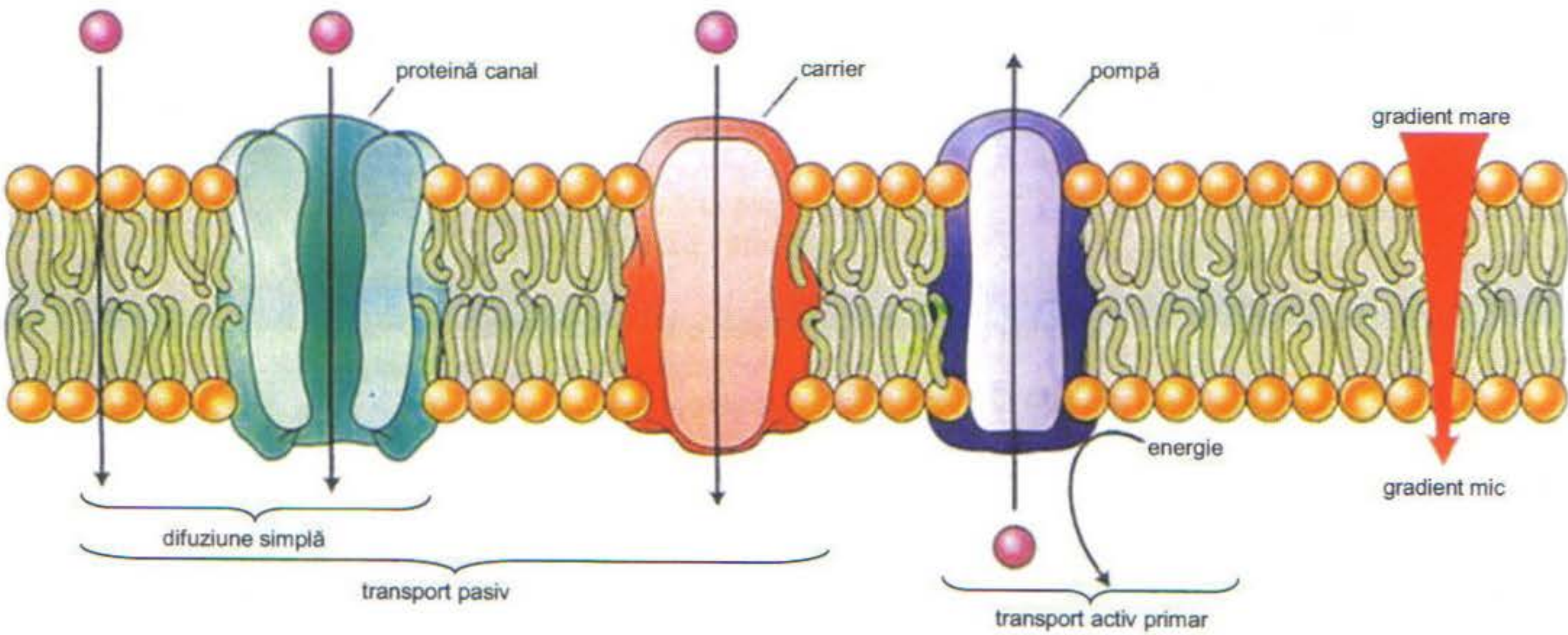
– epiteliu unistratificate / pluristratificate

Funcțiile membranei celulare



- A. rol de frontieră fizică** – mediul intra/extracelular
– permeabilitate selectivă → transport diferentiat
↓
bariera de difuziune – diferența de concentrație
- B. formarea matricei celulare** – localizarea unor funcții celulare
↓
in membrana mitocondrială – secvența de reacții
- C. transmiterea de informații** – proteine } receptori membranari
– glicoproteine } situsuri de recunoaștere - celule din sistemul imunitar

Trasportul prin membranele biologice



- necesitatea schimburilor - permanente
– bidirecționale
- permeabilitate selectivă a membranelor biologice
 - lipidele membranare – substanțe liposolubile
 - proteinele membranare – caracterul selectiv
 - canale sau pori membranari
 - transportori specifici pentru – aminoacizi / monozaharide
 - pompe cu efect de - creștere a concentrației intracelulare a K^+ etc
- scădere a concentrației intracelulare a Na^+ , Ca^{2+} etc

compoziție net diferită - mediul intracelular / lichidul extracelular

Modalitati de transport prin membrane

Microtransfer – prin lipide si proteine intrinseci (ioni, molecule mici)

Macrotransfer – prin vezicule cu fragment din membrana (macromolecule, particule)

Sisteme de microtransfer

- criterii de diferentiere – consum de energie metabolica

transport pasiv

- fara consum de energie metabolic
- conform gradientului de concentratie / electrochimic

transport activ

- dependent enzimatic
- consum de energie rezultata din metabolismul celulei
- impotriva gradientului

Fluxurile ionice – ambele tipuri de transport



Transport pasiv

1. difuziunea simpla
2. difuziunea facilitata
3. difuziunea simpla mediata prin "proteine canal"

1. Difuziunea simpla

a. prin dublu strat lipidic

- viteza este:
 - proportionala liposolubilitatea substantei
 - invers proportionala cu
 - volumul moleculei
 - grosimea membranei

b. prin proteinele intrinseci

- rezultat al agitatiei termice a moleculelor din fluid (gaz / lichid)
- scopul: starea de echilibru → flux net nul
- gradientul electrochimic – forte electrice – diferenta de potential
(se suprapune – fortelor generate de agitatie termica)

Desfasurare - legea I-a Fick

viteza de difuziune

$$M = \frac{\bar{D}}{X} (C_e - C_i)$$

direct proportională → gradientul de concentrație
coeficientul de difuziune
invers proportională → grosimea membranei

M = viteza de difuziune
D = coeficientul de difuziune
X = grosimea membranei
Ce-Ci = diferenta de concentratie a substantei dintre mediul intracelular/extracelular

Raportul $\frac{\bar{D}}{X}$ = **permeabilitatea membranei** pentru substanta în cauza

OSMOZA = difuziunea apei prin membrane

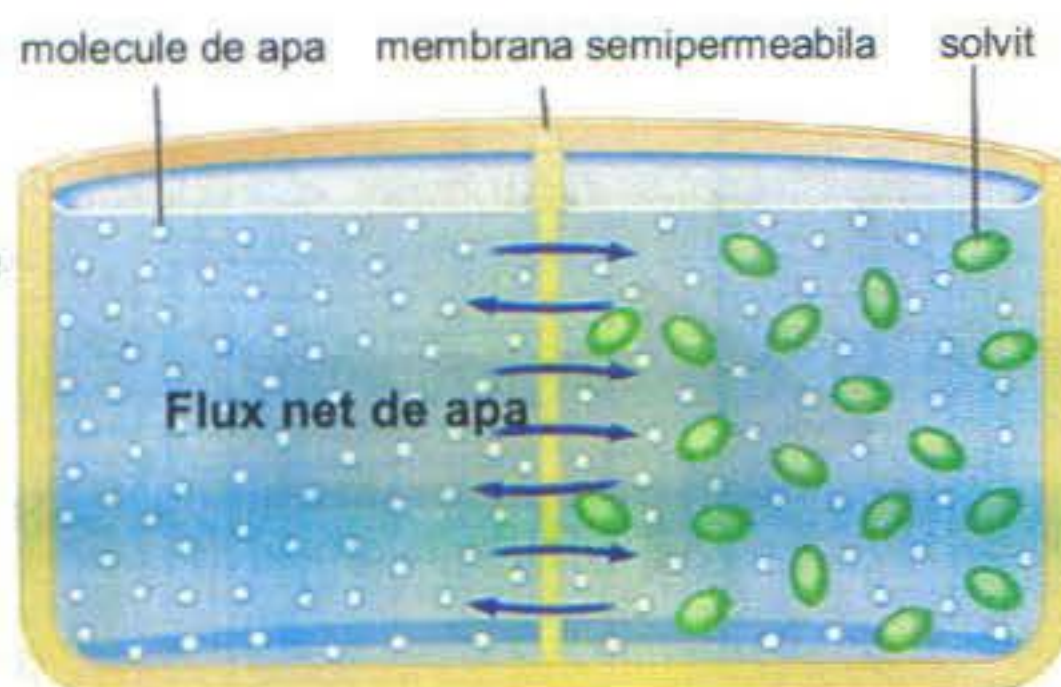
- agitația termică \Rightarrow realitate și pentru moleculele de apă
- în condiții normale \Rightarrow flux net nul pentru apa este o necesitate pentru menținerea constantă a volumului celular

diferență de "concentrație" transmembranară pentru apa

diferența de concentrație a solviților nedifuzibili

atragera apei spre mediul mai concentrat – **EFFECT OSMOTIC**

flux net hidric transmembranar \longleftrightarrow **OSMOZĂ**



Fenomene de osmoză pură (!)

- membrana ideală (fericiatura de cupru)
 - membrane parțial permeabile (celofan, membrana celulei vii)
- } solviți nedifuzibili

Membrana celulară este permeabilă pentru apă și solviți \rightarrow procese concomitente de difuziune și osmoză

Importanța fiziologică – repartitia apei:

- mediul intracelular
- mediul extracelular (intravascular, interstitial etc)

Unități de măsură – osmoli / miliosmoli

(1 Osmol = efectul osmotic ideal = 22,4 atmosfere)

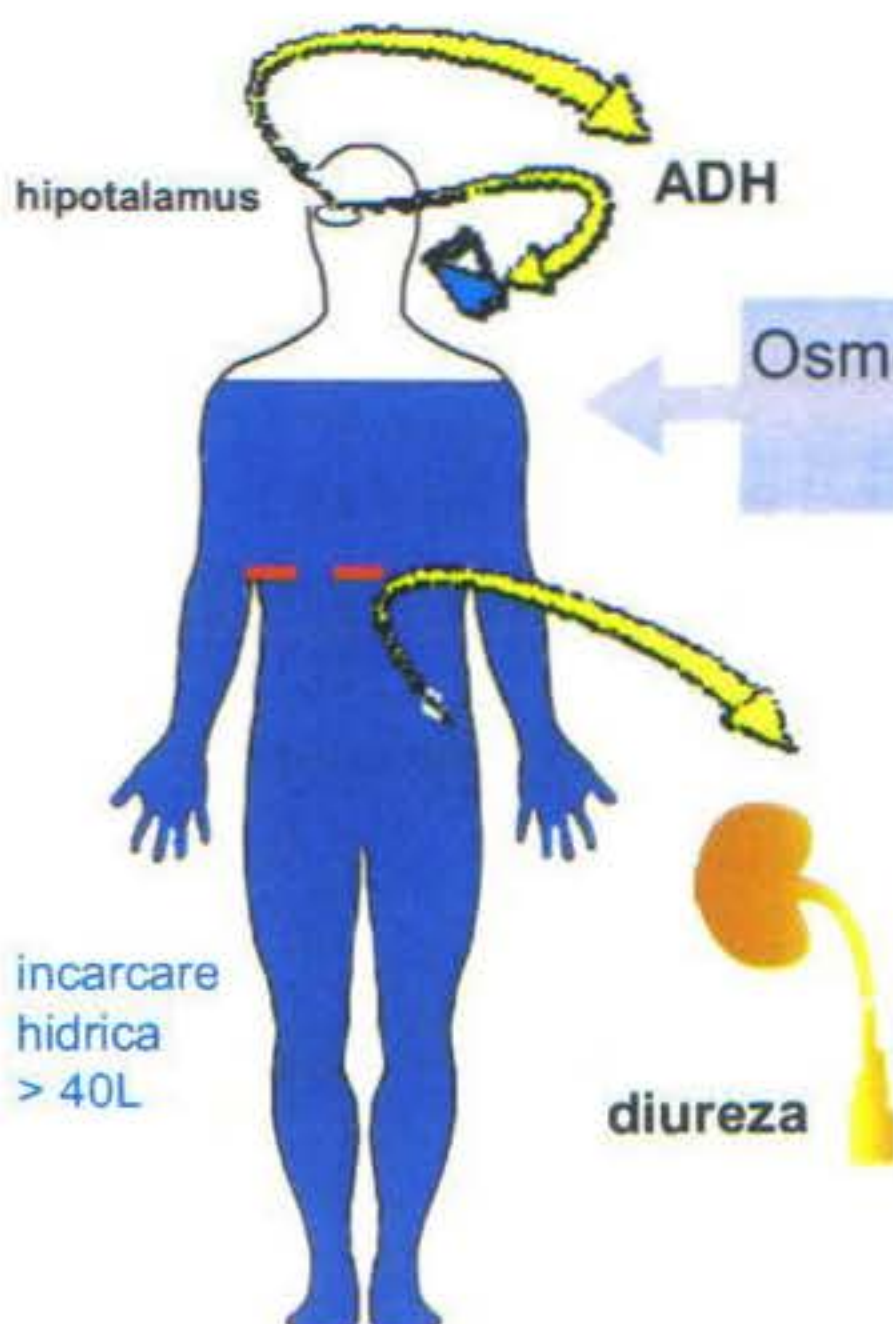
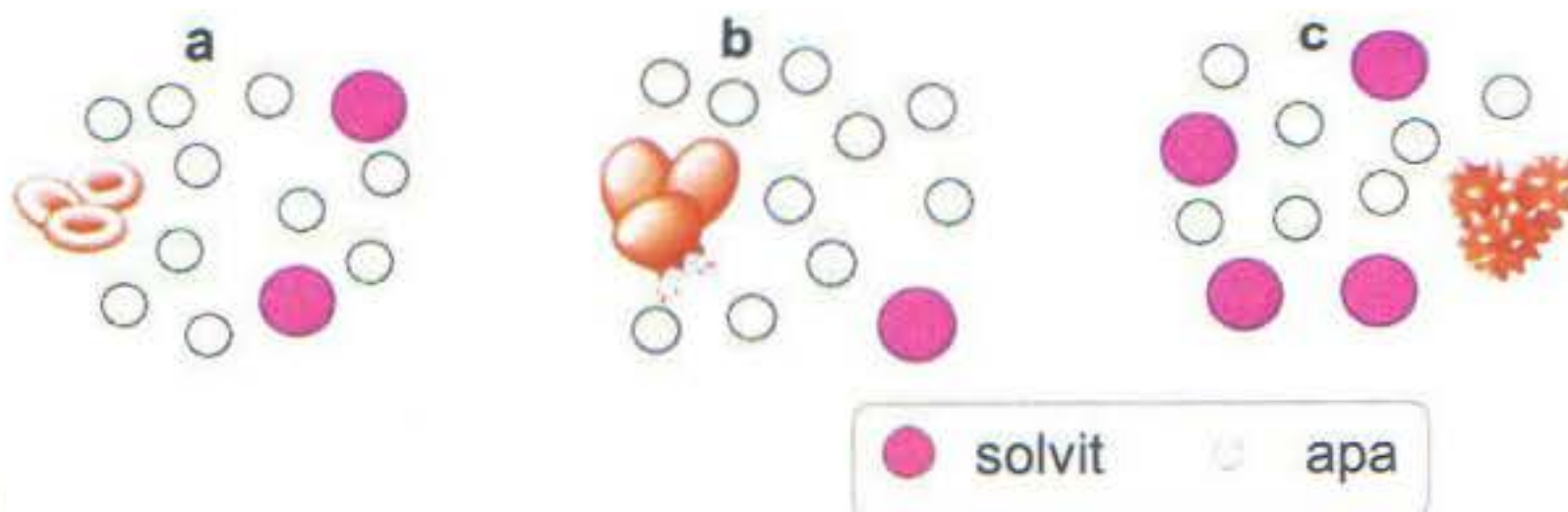
Efectul osmotic al unui amestec de substanțe = suma efectelor osmotice parțiale

Soluții

- izoosmotice – izotone \rightarrow viața celulară
- hipotonice
- hipertotonice

Exemplu:

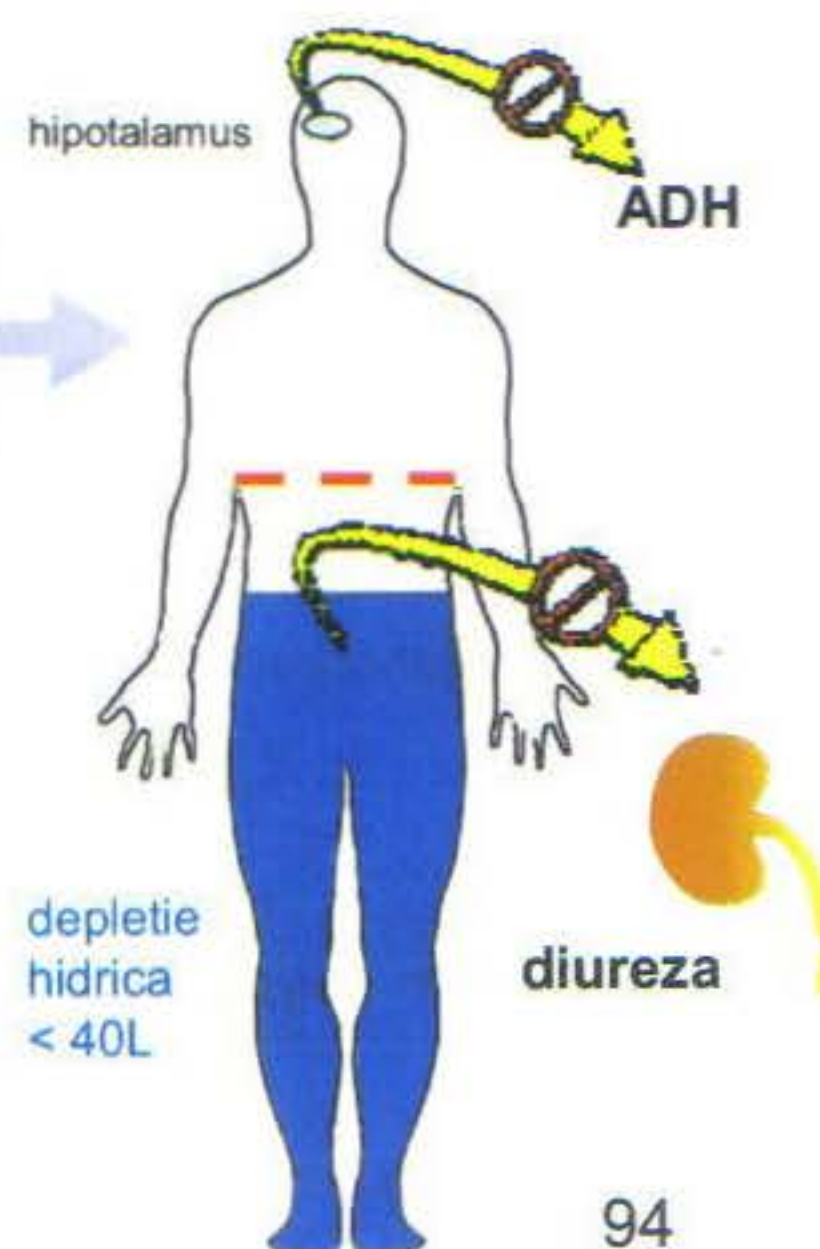
hematii plasate în mediu
izo- (a), hipo- (b) și hipertonic (c)



Osmolaritatea mediului intern (290 mOsm)
- constantă homeostatică

mecanism osmotensioreglator:

- receptori specifici – osmoreceptori
- centri de reglare – \uparrow hipotalamus
- organe efectoare – aport/eliminare



2. Difuziunea facilitată

1. transfer conform gradientelor de concentrație și electrochimice

2. particularități:

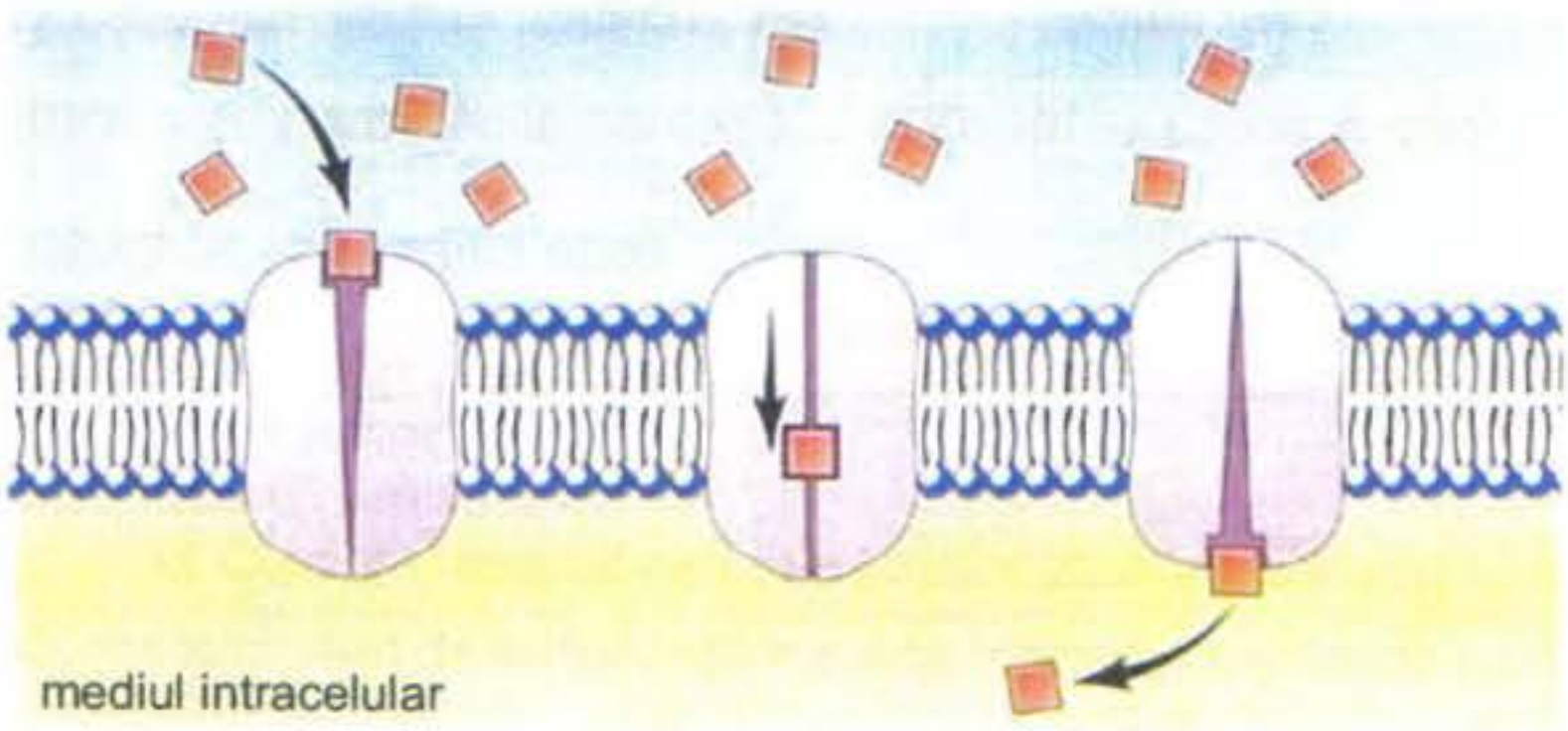
- viteză mai mare decât prin difuziunea simplă
- saturația vitezei de difuziune cu creșterea concentrației solvitului
- inhibarea transportului prin analogi structurali ai solvitului
- transportul se face de către un constituent membranar (proteine membranare enzime-like) cu consum de energie nemetabolica

Substanțe transportate

- prin membrana eritocitară (unii anioni, uree, glicerol)
- prin alte membrane celulare (glucoză, unii aminoacizi)

Desfasurarea transportului prin difuziune facilitată :

1. recunoașterea substanței de transportat pe una din fețele membranei
2. fixarea substratului de către transportor
3. traversarea membranei - ! TRANSLOCARE



Transportul pasiv al moleculelor hidrosolubile prin membranele celulare

- posibilitati de transport:

- canale ionice
- transportori
- ionofori

Canalele ionice

- proteine integrale din membrane
- tehnici folosite pentru studiu:
 - tehnica potențialului impus
 - utilizarea inhibitorilor specifici
 - tehnica "patch - clamp"

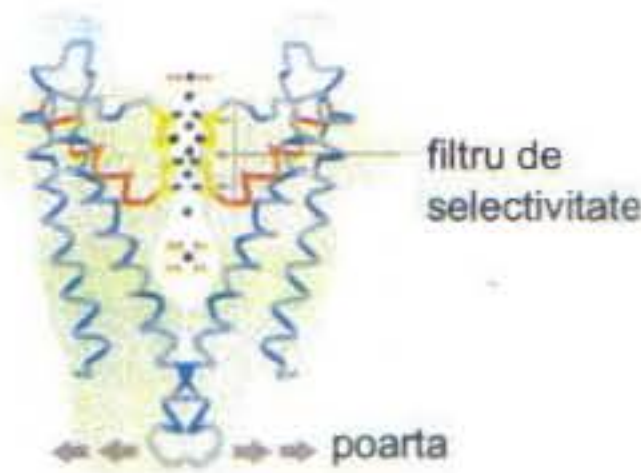
Transportul se evaluează prin intermediul microelectrozilor
(fluxul de ioni generează curent electric = potențialul electric)

Canale specifice: canale de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- etc

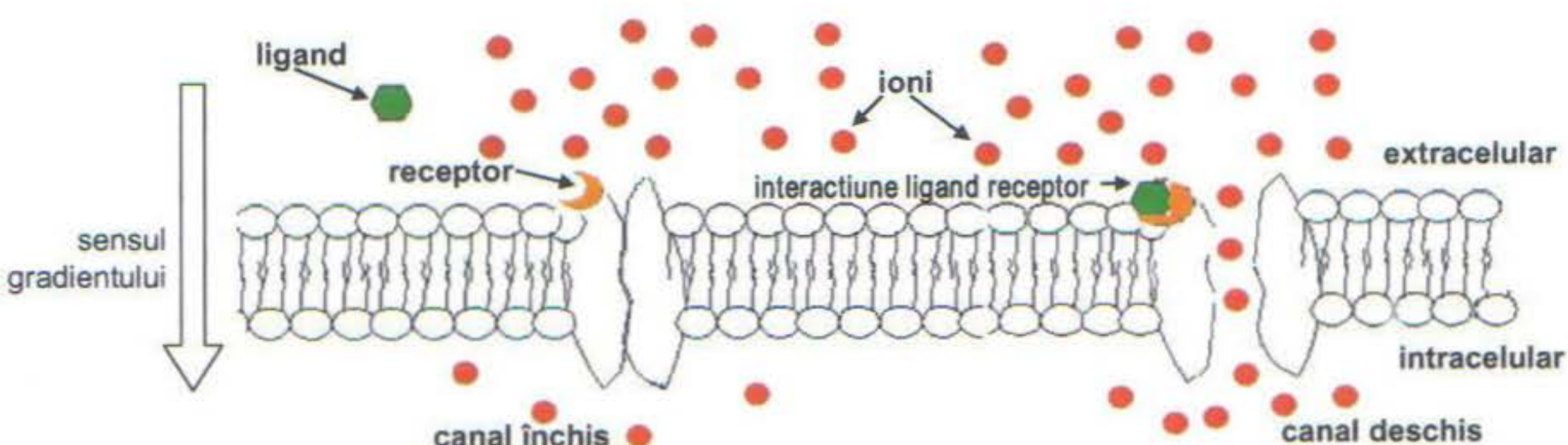
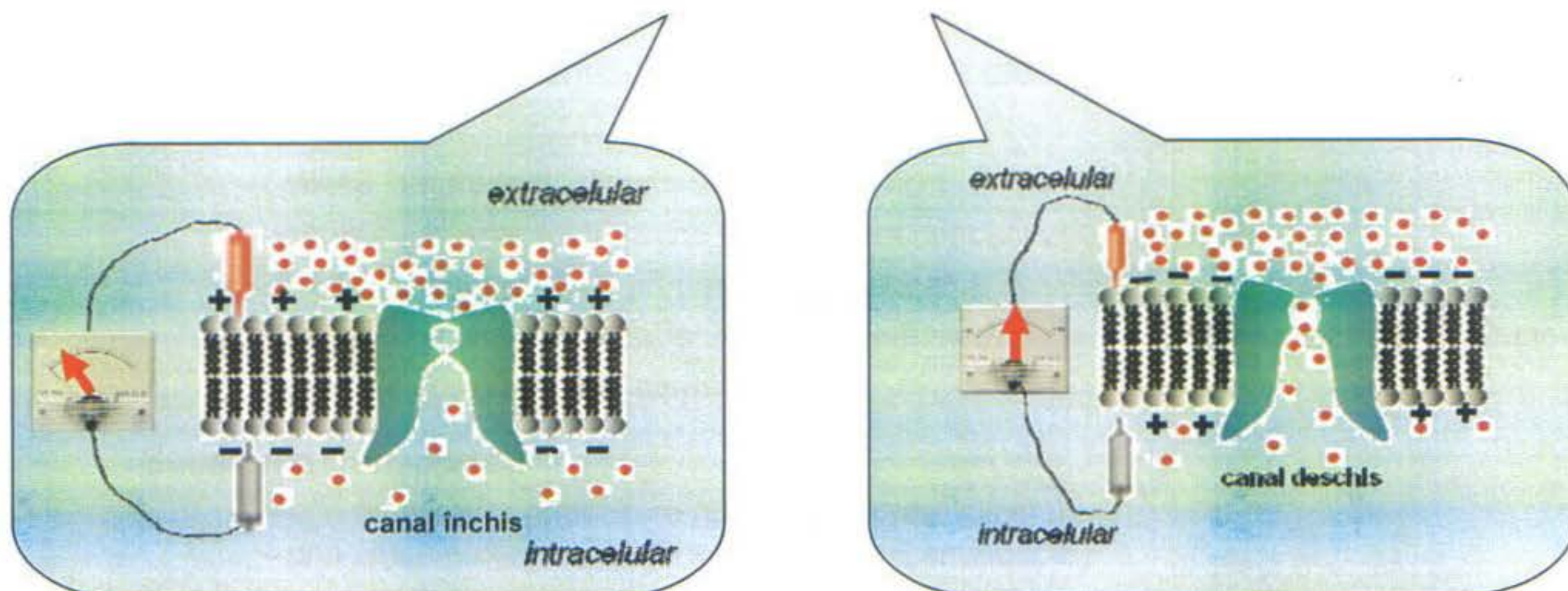
Particularități \Rightarrow zone specializate în structura canalului
(filtre de selectivitate – deschis / închis)

Factorii care controlează permeabilizarea canalelor

- diferența de potențial dintre cele două fețe membranare (canale voltaj dependente)
- anumite substanțe exo sau endogene (canale atasate receptorilor membranari)
- fluctuații conformaționale spontane



canale ionice voltaj dependente



Funcționarea canalelor ionice

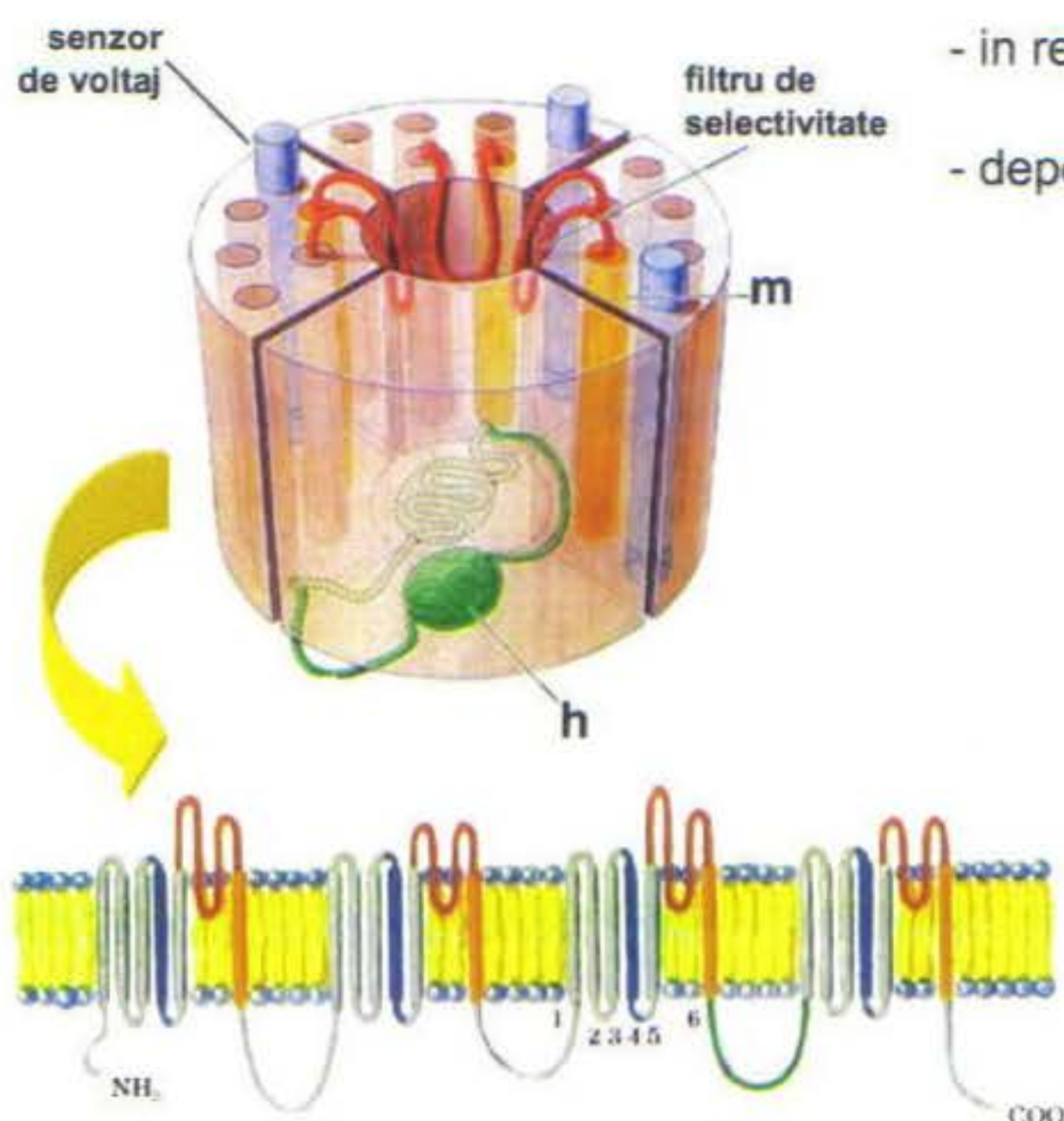
Ansamblul de funcționare a canalelor ionice

variații de potențial

potențial de acțiune

Canalele de Na^+

- rol în generarea potențialului de acțiune în neuron, fibra musculară (scheletică, cardiacă) etc.
- canale voltaj dependente
- filtre - bariere de permeabilitate: m și h voltaj dependente



- în repaus - bariera "m" (de activare) - închisă
- bariera "h" (de inactivare) - deschisă
- depolarizare limitată

↓ deschiderea barierei "m"

↓ influx de Na^+

↓ depolarizare avansată

↓ deschiderea altor canale ⇒ feedback pozitiv

↓ **Potențial de acțiune**

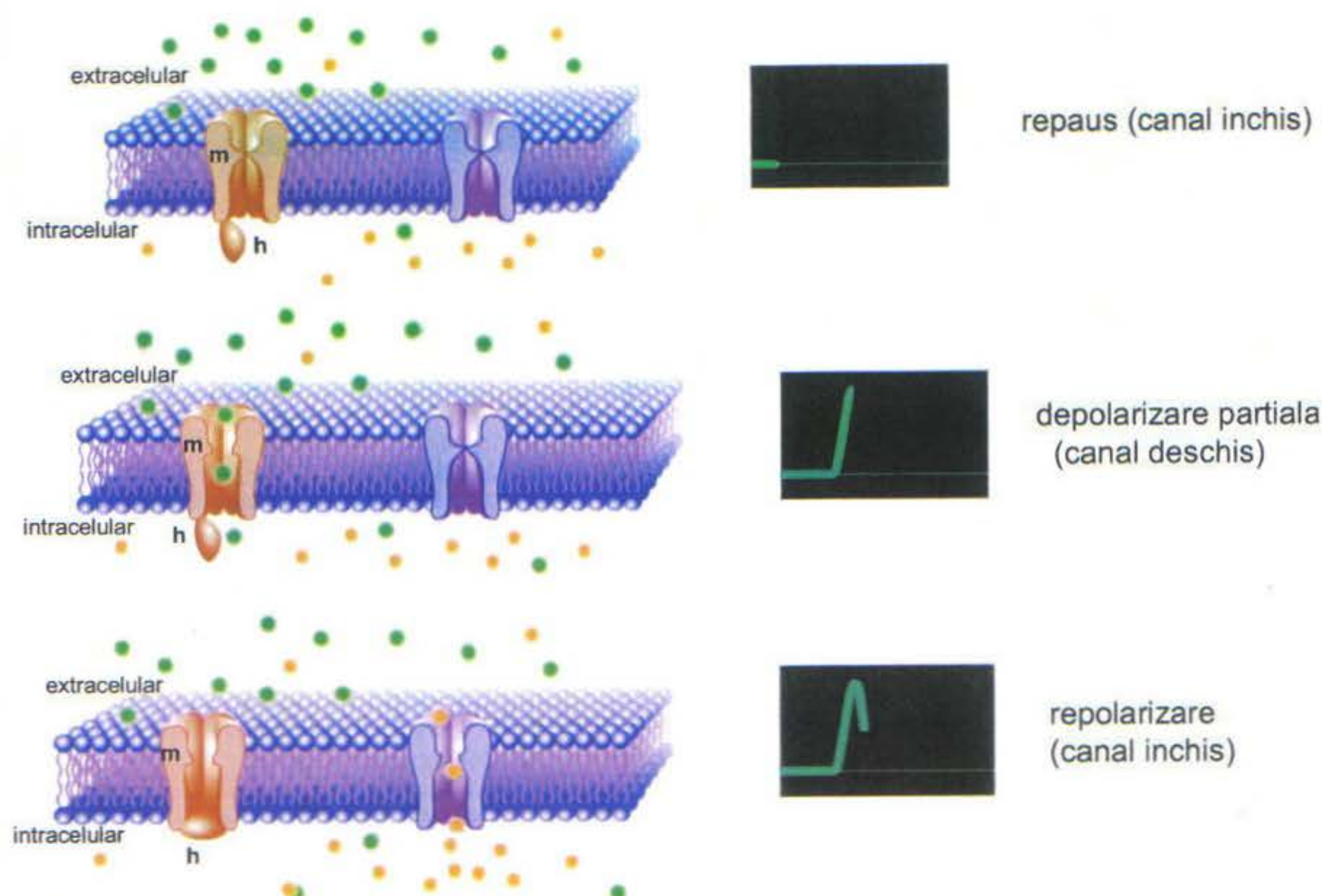
↓ închiderea barierei "h" - canale închise

↓ transport activ de Na^+

- restabilirea diferenței de concentrație pentru Na^+

Canalele de K⁺

- prezente mai ales în membrana celulelor excitabile
- participă la depolarizare și repolarizare

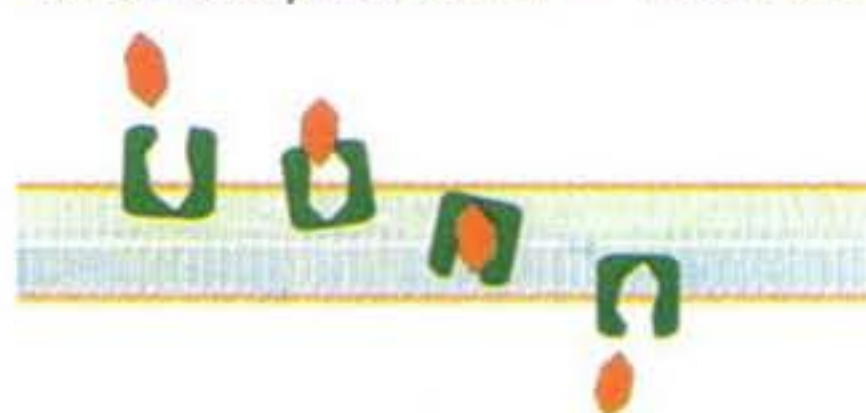


Canalele de calciu

- în membrana în care potențialul de acțiune aparut trebuie susținut
- se deschid la o valoare ridicată (aproape de zero) a potențialului membranal
- în membrana fibrelor musculare netede se găsesc numai canale de Ca²⁺ și K⁺
- la unele canale deschiderea ca urmare a interacțiunii receptor ligand → deschiderea uneori a altor canale voltaj-dependente

Transportorii ("carrier")

- proteine care nu traversează membrana
- transfera pasiv ionul după includerea într-o cavitate hidrofilă
- dinamica procesului → încărcare cu substanță de transportat pe o față



deplasarea prin membrana

descarcarea substanței pe fața opusă

Exemple de ionofori:

Ionomycin (Ca⁺⁺)
 Beauvericin (Ca⁺, Ba⁺)
 Nonactin (Amonium ionophore I)
 Nigericin (K⁺, H⁺, Pb⁺⁺)
 DNP - dinitrophenol (H⁺)
 Valinomycin (K⁺)
 Calixarene
 Calcimycine (A23187)
 FCCP (H⁺)
 Gramicidin A (H⁺, Na⁺, K⁺)
 Proton ionophore II (4-Nonadecylpyridine)
 Proton ionophore III (N,N-Dioctadecylmethylamine)

Ionoforii

- substanțe care măresc permeabilitatea pentru anumiți ioni
- natura – endogenă / exogenă
- particularități - substanțe - cu afinitate mare pentru ioni
 - capacitate de transconformare (navetă transmembranară)

Ipoteza:

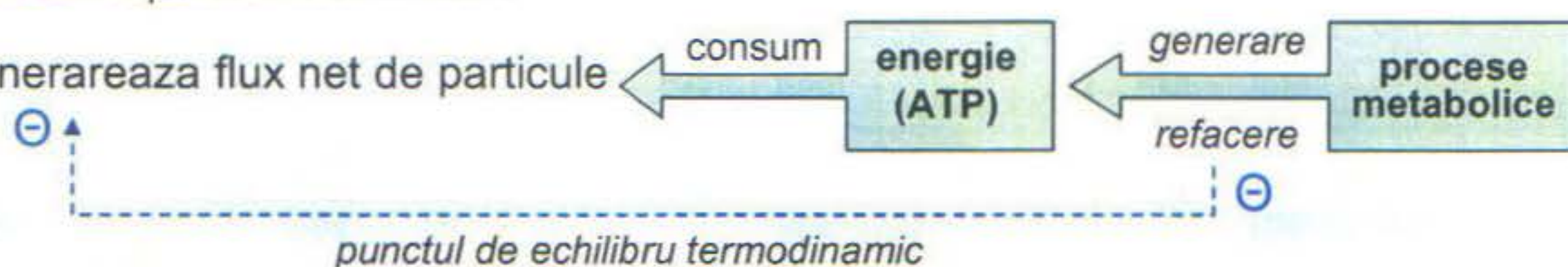
asocierea mai multor molecule de ionofori → canale ionice

Transportul activ

Caracteristici:

1. proces dependent enzimatic

2. generează flux net de particule



3. se realizează împotriva gradientului

4. generează gradiente

5. menține gradiente

Tipuri de transport activ

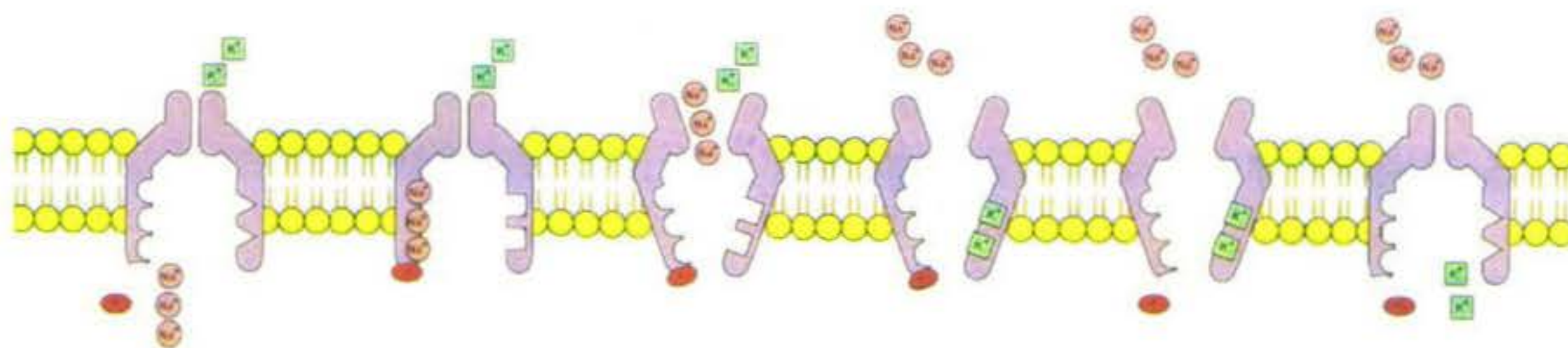
- primar
- secundar
- translocatie de grup

Transportul activ primar

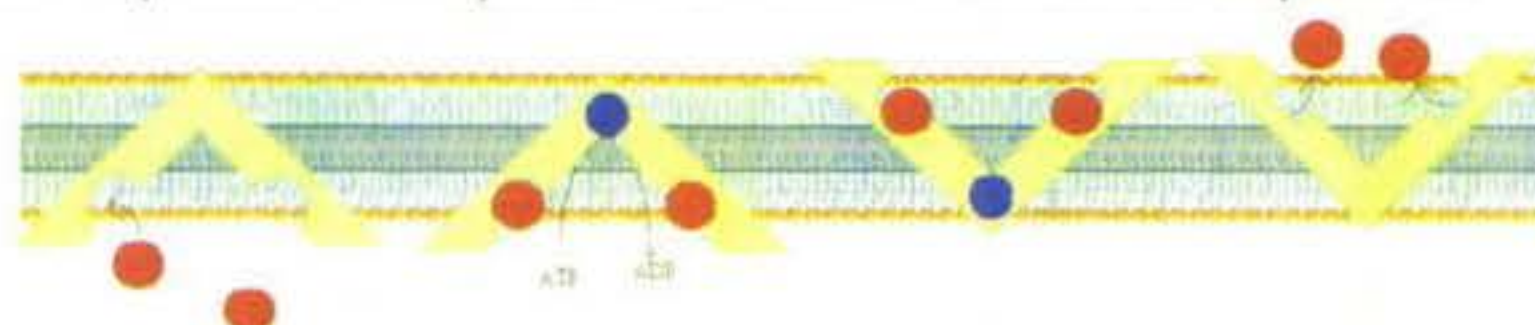
- cuplat direct cu reacția exergonică (cel mai frecvent hidroliza ATP)
- enzima (ATP-aza) intervine în ambele procese:
 - hidroliza ATP
 - transportul ionului
- tipuri de ATP-aze: Na^+/K^+ , Ca^{2+} , H^+/K^+ , H^+

Pompa de Na^+ și K^+ - sistem antiport

- prezentă în membrana majorității celulelor animale și a unor celule vegetale
- activitate - expulzează 3 Na^+ în exteriorul celulei
 - introduce 2 K^+ în celulă
- funcționare uneori neconcomitentă pentru ambii ioni
- consumă în repaus mai mult de 1/3 din ATP-ul sintetizat
- rol - esențial în generarea și menținerea potențialului membranar de repaus
- structură - proteică
 - 2 subunități α (sistem antiport: situsuri de fixare pentru 3 Na^+ și 2 K^+ situs de fosforilare)
 - 2 subunități β

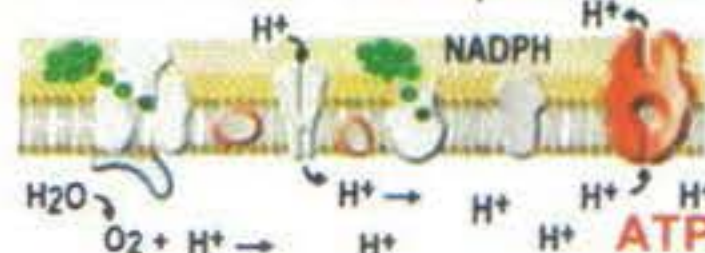


ATP-aza de Ca^{2+} - prezentă în special la nivelul reticulului endoplasmic



- calciu
- fosfat anorganic

ATP-aza de H^+/K^+ - prezentă în membrana celulelor mucoasei gastrice



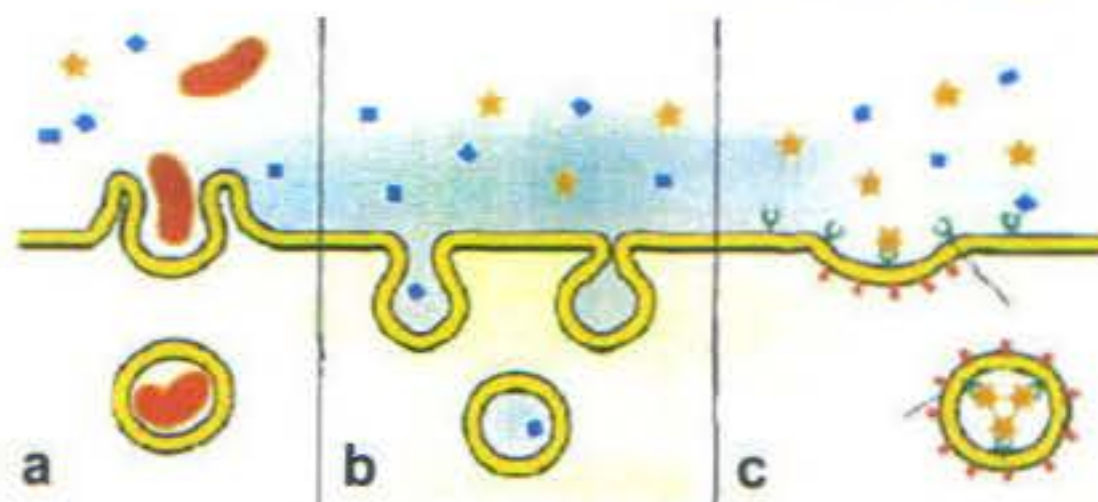
- H^+ în afara celulei - lumen gastric
- K^+ în celula oxintică gastrică - glandele gastrice

Transportul macromoleculelor

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/1a/Endocytosis_types.svg/672px-Endocytosis_types.svg.png

- direct prin membrană – excepțional – proteine - reticul endoplasmic
- transport prin vezicule

- endocitoza
 - fagocitoză (a)
 - pinocitoza proces independent (b)
 - mediat de receptori (c)



- exocitoza - desfasurare:



fuziune între membrana veziculii și a celulei
fiziune membranară
expulzia conținutului

- prezenta în - celule secretoare, butonul terminal al axonului etc.

- transcitoza - desfasurare:

formarea unei vezicule la un pol al celulei

↓
traversarea celulei fără modificări ale conținutului

↓
deversarea conținutului la polul opus

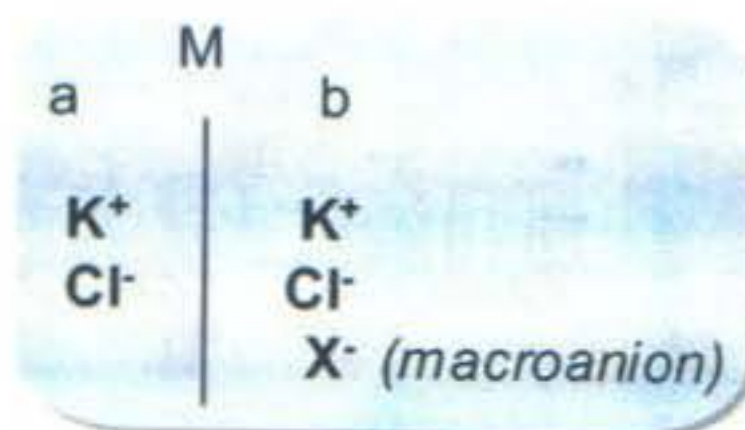
↓
frecvență – endoteliul capilarelor sanguine

- sediu: frecvent endoteliul capilarelor sanguine

Transportul prin membrane și permeabilitatea membranară

- membrana ideală - permeabilă pentru apă
 - impermeabilă pentru substanțele solvite
- membrana celulară izolată → sita moleculară – permeabilă – apă
 - (permeabilitate selectivă)
 - electroliți
 - cristaloizi
 - impermeabilă - macromolecule

- starea de echilibru ⇔ distribuția ionică asimetrică ⇔ Echilibrul Gibbs - Donnan
 - (teoretic - Gibbs)
 - experimental – Donnan)



- starea de echilibru - prin miscări ale ionilor difuzibili prin membrana

1. electroneutralitate în ambele compartimente:

$$\begin{aligned} K^+_a &= Cl^-_a \\ K^+_b &= Cl^-_b + M^-_b \end{aligned}$$

2. produsul între anionii și cationii difuzibili dintr-un compartiment este egal cu produsul ionilor difuzibili din ce-al doilea compartiment:

$$K^+_a \times Cl^-_a = K^+_b \times Cl^-_b$$

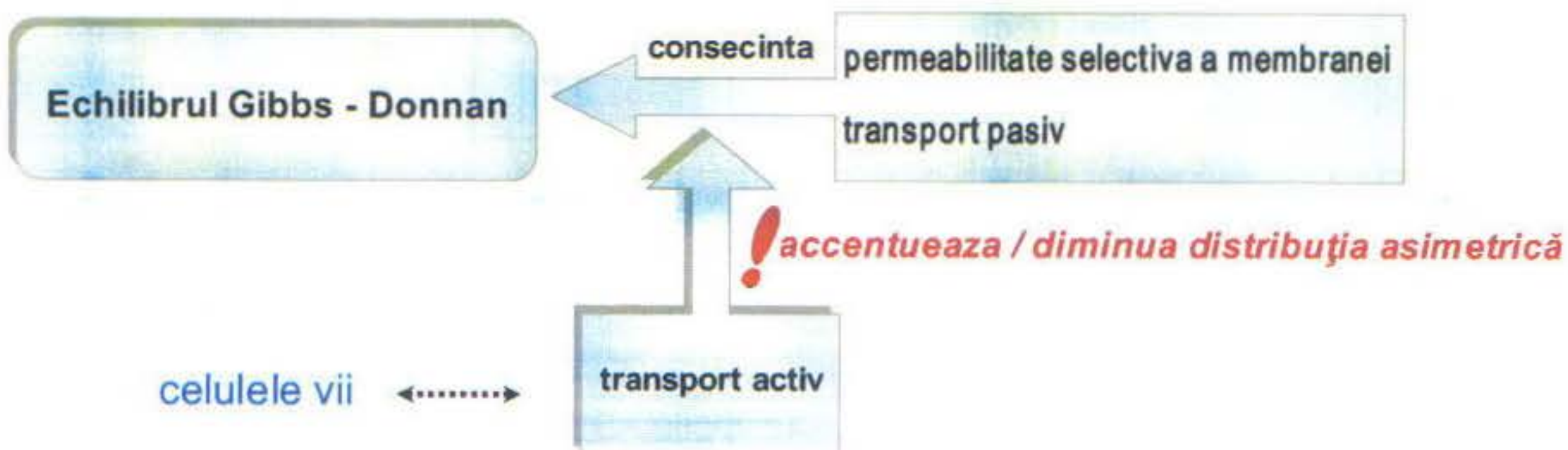
Deci concentrația cationului difuzibil (K^+) în compartimentul în care se găsește anionul nedifuzibil este mai mare decât a anionului nedifuzibil

$$K^+_b > Cl^-_b$$

și ca urmare:

$$\begin{matrix} K^+_b > K^+_a \\ Cl^-_b < Cl^-_a \end{matrix}$$

distribuția asimetrică a ionilor difuzibili
(Echilibrul Gibbs - Donnan)



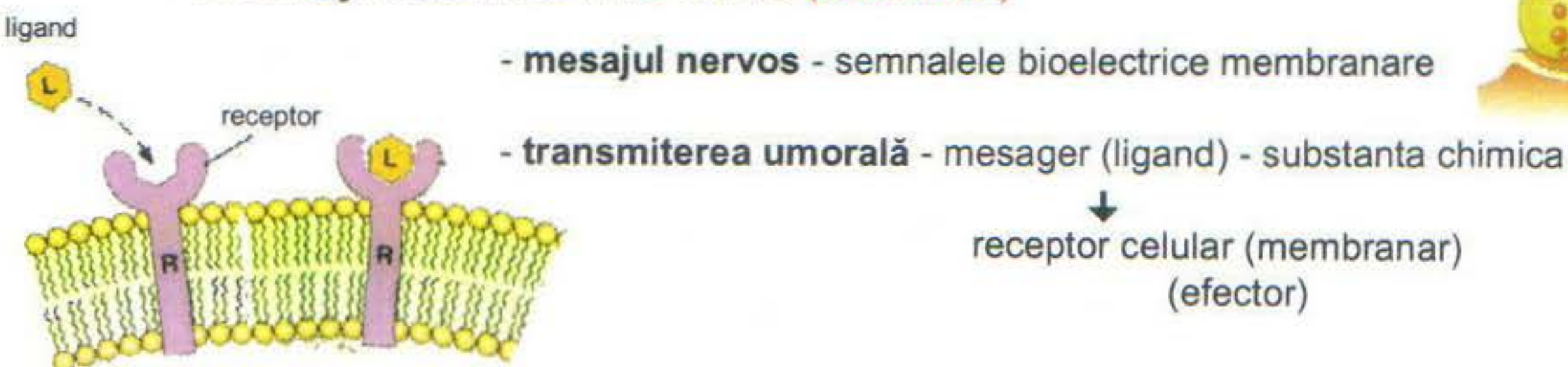
conținut mare de anioni nedifuzibili (fosfați organici, proteine)

Consecințe:

- **distribuția asimetrică** (inegală) a anionilor și cationilor difuzibili
 - ↓
 - factor de generare a diferenței de potențial electric transmembranar în repaus*
- **concentrația cationilor este mai mare în celulă**
 - ↑
 - activitatea pompelor*
 - expulzează Na^+ și
 - introduc K^+ în celulă
 - } *accentuează distribuția inegală*
 - ↓
 - H^+ mai concentrat intracelular: pH*
 - hematie = 7,2
 - plasma = 7,4
- **tendința la turgescenta a celulelor**
 - fenomene osmotice ← concentrația mai ridicată a mediului intracelular
 - prevenire ← prin transportul activ al cationilor
 - ↑
 - procese metabolice*
 - ↓ ← *diminuare*
 - transport activ perturbat → numai Echilibrul Donnan
 - ↓
 - turgescenta celulară*
 - ↓
 - perturbări funcționale
 - ! **MOARTE** celulară

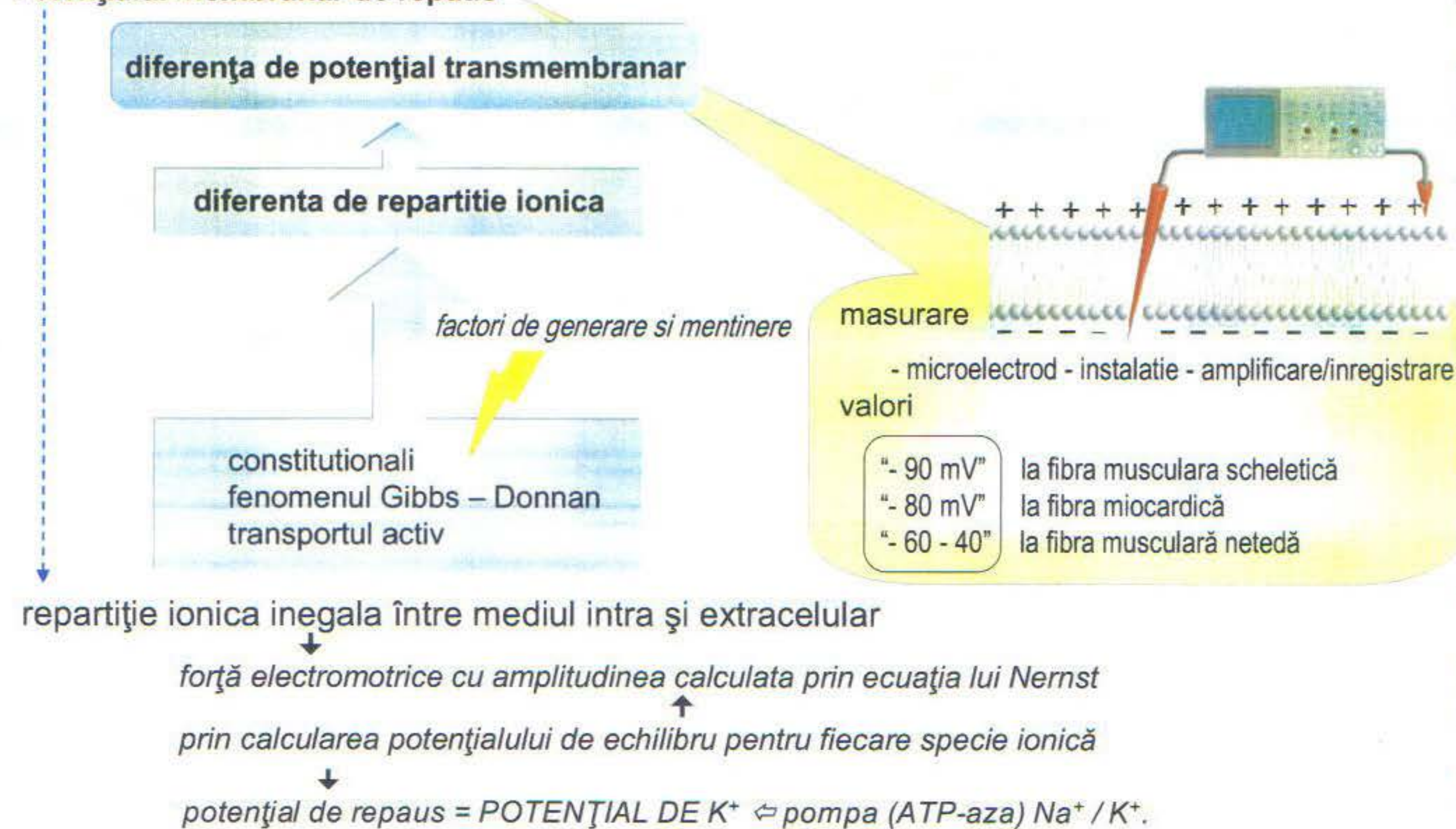
Membrana celulară și transmiterea de informații intercelulare

Informații transmise între celule (**SEMNALE**)



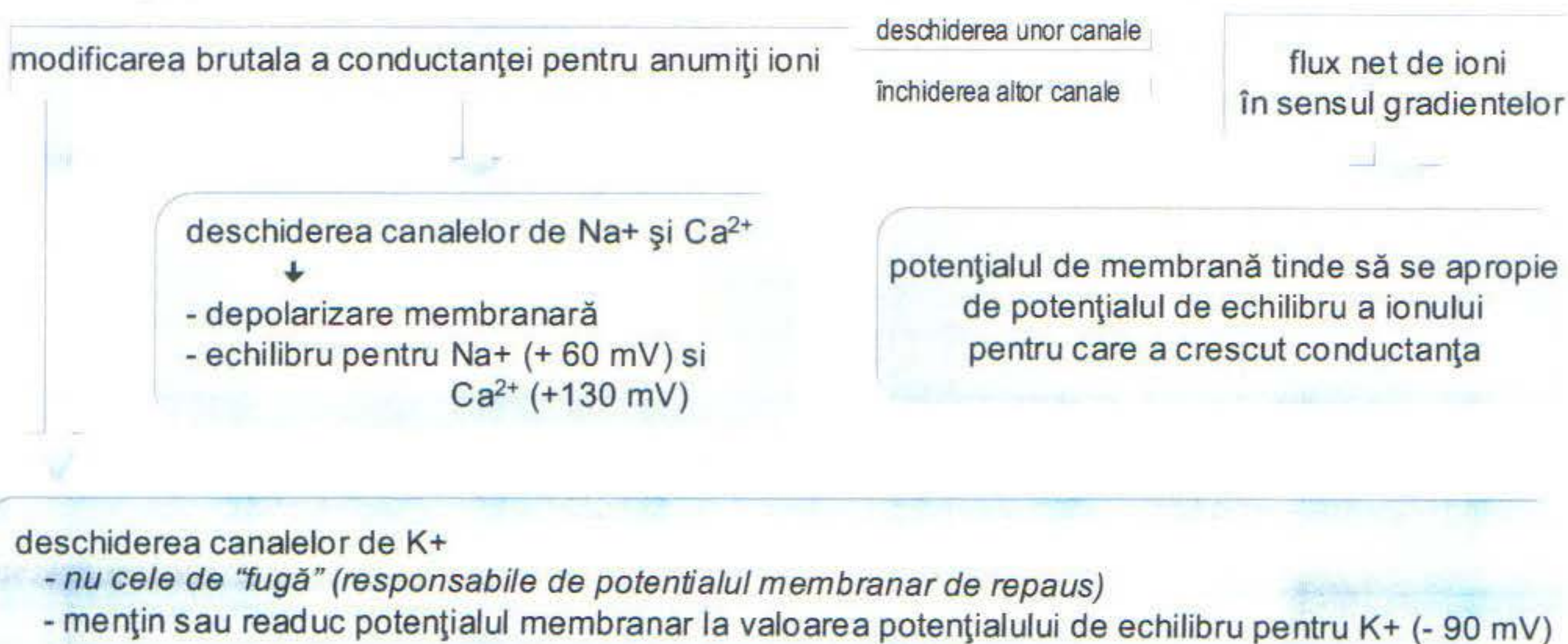
Electrofiziologia membranei celulare

Potențialul membranar de repaus



Potențialul de acțiune

- rezultatul interacțiunii dintre o variație energetică externă și membrana celulară



semnal electric pentru transmiterea informației la "celulele excitabile"

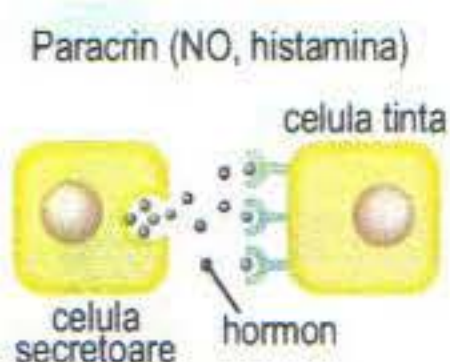
consecința funcționării canalelor ionice (închidere / deschidere) ⇒ derularea în timp a potențialului de acțiune

Activarea celulara pe cale umorala

Particularitati

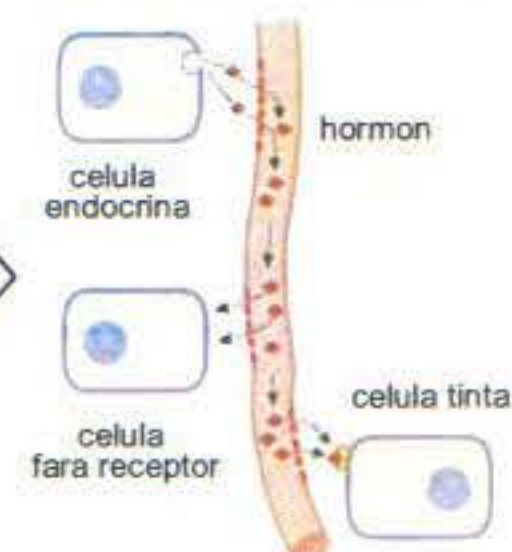
- nu implică realizarea inițială a unei variații de potențial membranar
- legarea mesagerului extracelular (ligand) cu receptorul celular determina printr-o succesiune de etape intermediare un raspuns celular

Mesageri primari (ligand, agonist)

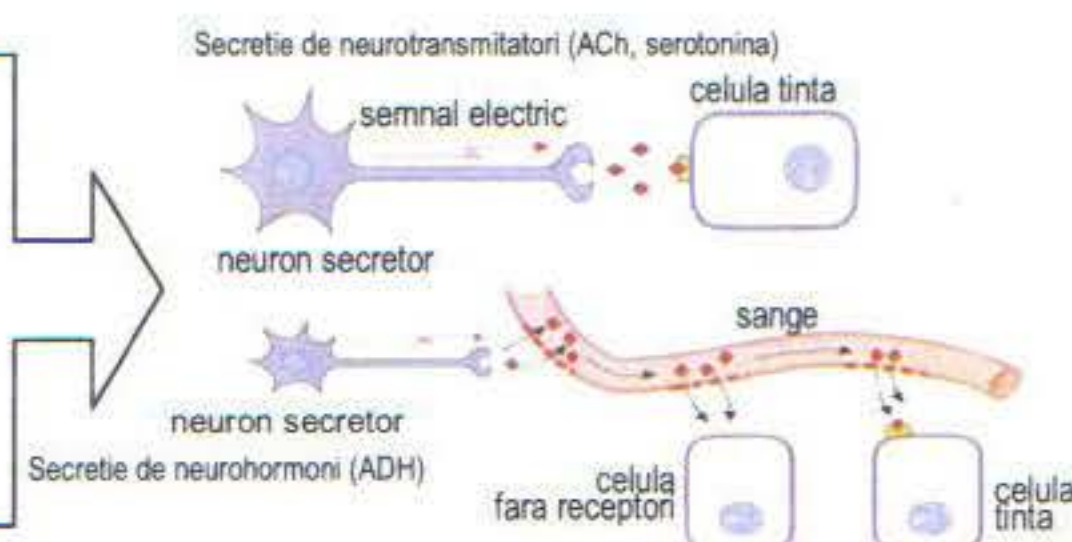


- substanțe chimice "locale" (hormoni locali)
 - sintetizati de catre celule ⇒ acționeaza asupra celulelor din vecinătate
 - nu pot să acționeze la distanță deoarece sunt captate celula țintă din vecinatate si distruse rapid după eliberare

- hormoni - eliberati de catre celulele glandelor endocrine
- circulația sanguina
- celula țintă la distanță



- neuromediatorii
 - elaborati si eliberati de celule nervoase
 - actioneaza asupra
 - unei celule nervoase sau
 - a unui organ efector prin intermediul unei sinapse



Localizarea receptorilor celulari

- membranari
- intracitoplasmatici / intranucleari (exemplu: hormoni steroizi, tiroidieni - liposolubili)

Clasificarea receptorilor membranari - in functie de mecanismul de transductie a semnalului

- receptori care functioneaza ca si canale ionice
- receptori care functioneaza ca si proteinkinaze
- receptori care interactioneaza cu o proteina G membranara care regleaza activitatea subunitatii catalitice a receptorului

Receptorii canale ionice sunt proteine membranare care nu reclama interventia altor proteine pentru a declansa raspunsul celular. Dupa activare ei formeaza canale ionice deschise si in consecinta faciliteaza difuzia neta a speciei ionice respective prin membrane, in sensul gradientului de concentratie si / sau ionic. Aceasta modificare a difuziei ionilor se asociaza cu aparitia unor semnale electrice in membrane care reprezinta fenomenul esential al raspunsului celular la interactiunea cu mesagerul extracelular.

Receptorii care functioneaza ca si proteinkinaze

Receptorii membranari pot avea un rol dublu:

- de subunitate de recunoastere
- de subunitate catalitica.

Partea catalitica a acestor receptori actioneaza ca o proteinkinaza, in sensul ca realizeaza fosforilarea unor proteine prin transferul unei grupari fosfat de la ATP, transformand-o de obicei intr-o enzima.

In aceste cazuri, dupa cuplarea mesagerului extracelular cu subunitatea receptoare, se produce modificarea conformatiei receptorului astfel incat subunitatea enzimatica, situata pe fata interna a membranei, va fi activata si ca urmare va antrena procese de fosforilare a proteinelor intracitoplasmatiche si in consecinta raspuns celular.

Proteinkinazele, parte componenta a acestor tipuri de receptori, sunt in numar foarte mare (fiecare proteinkinaza poate fosforila un anumit tip de proteina). Aceste proteinkinaze sunt cunoscute sub numele de tirozinkinaze deoarece ele fosforileaza doar gruparile tirozinice ale proteinelor intracitoplasmatiche.

Mesagerii care utilizeaza astfel de receptori sunt implicati mai ales in procesele de crestere si dezvoltare celulara.

Receptorii care interactioneaza cu o proteina G membranara

Proteine G

- familie de proteine implicate in cascada mesagerilor secunzi;
- denumite astfel deoarece pot lega GDP (stare inactiva) sau GTP (stare activata);
- descoperite de Alfred G. Gilman și Martin Rodbell (Premiul Nobel – 1994);
- tipuri: proteinele G heterotrimerice si proteinele G mici
 - proteinele G heterotrimerice:
 - localizate pe fata interna a membranei celulare
 - constituite din 3 subunitati: $G\alpha$ si $G\beta\gamma$ (dimer)
 - in stare inactiva GDP este atasat subunitatii $G\alpha$ care are activitate ATP-azica
 - exista mai multe grupe (familii) de subunitati $G\alpha$: $G_{\alpha s}$, $G_{\alpha i}$, $G_{\alpha q11}$, $G_{\alpha 12/13}$, $G_{\alpha t}$ etc
 - pot fi activate de receptori membranari denumiti receptori cuplati cu proteine G
(*G protein-coupled receptors – GPCRs*)
 - $G_{\alpha s}$ stimuleaza formarea de AMPc
 - $G_{\alpha i}$ inhiba formarea de AMPc
 - $G_{\alpha q11}$ stimuleaza fosfolipaza C membranara care scindeaza PIP2 in IP3 si DAG
 - $G_{\alpha 12/13}$ controleaza remodelarea citoscheletului si astfel influenteaza migrarea celulara
 - $G_{\alpha t}$ (subunitatea α a transducinei) activeaza o fosfodiesteraza care transforma GMPc \Rightarrow GMP
 - proteinele G mici - apartin superfamiliei de proteine Ras (RasGTP-aze)
 - implicate in tranductia semnalului
 - omologe cu subunitatea α
 - greutate moleculara: 20-25 KDa
 - leaga GDP (forma inactiva) sau GTP (forma activa);

Interfata de transductie a semnalului extracelular este alcatuita din trei subunitati:

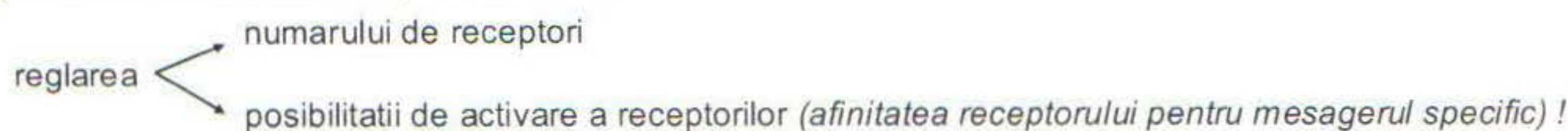
- subunitatea de recunoastere (receptor)
- subunitatea de transductie este o proteina G care are rolul de a induce activarea sau inhibarea subunitatii enzimatice in urma impactului membranei celulare cu semnalul extracelular
- subunitatea catalitica care poate fi:
 - adenilat ciclaza, guanilat ciclaza, fosfolipaza C, canale ionice

Proprietati fiziologice ale receptorilor celulari

1. specificitatea receptorilor
2. variabilitatea receptorilor dintr-o celula
3. afinitatea receptorilor pentru ligand
4. mobilitatea receptorilor
 - fenomene de migrare, agregare, dezagregare moleculară
 - posibilitatea realizarii de densități diferite a receptorilor
 - cuplarea cu proteine membranare reglatoare
 - agregate din mai multe proteine solitare (subunitati)
 - activarea receptorului \rightarrow uneori internalizare urmata de degradarea lui in celula
 - resinteza receptorilor – permanenta (*rata de sinteza = rata de consum*)
5. competitia pentru acelasi receptor
6. fenomene de saturatie la nivelul receptorilor

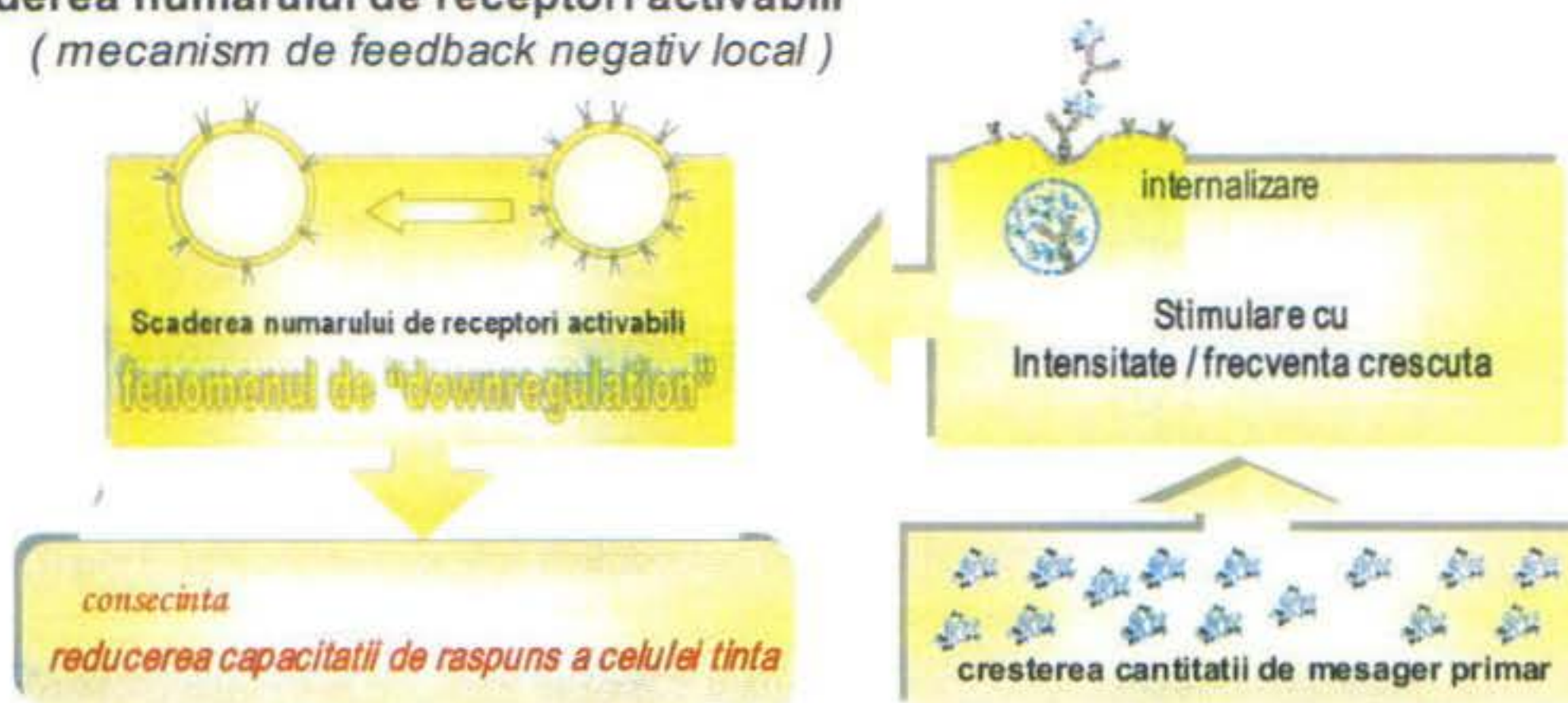
Capacitatea de activare a receptorilor este in functie de perioada de activitate a celulei

Reglarea numarului de receptori activabili

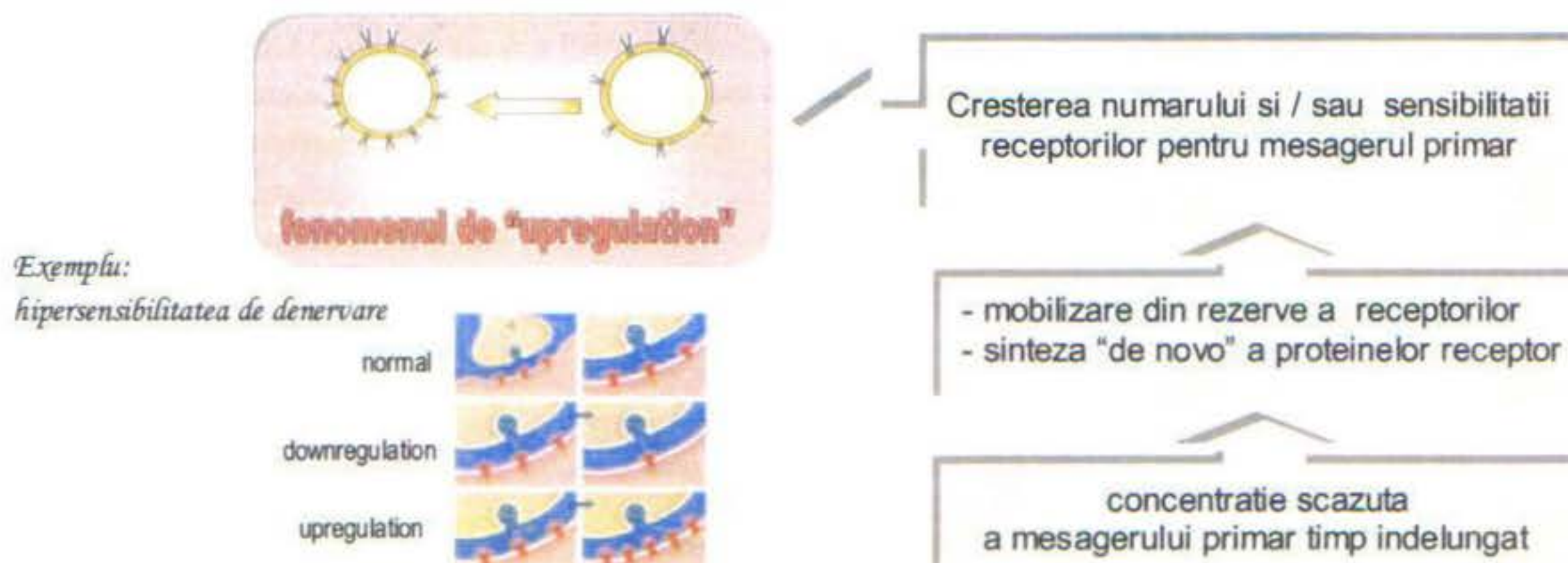


1. reglarea omologa a receptorilor (homospecifica)

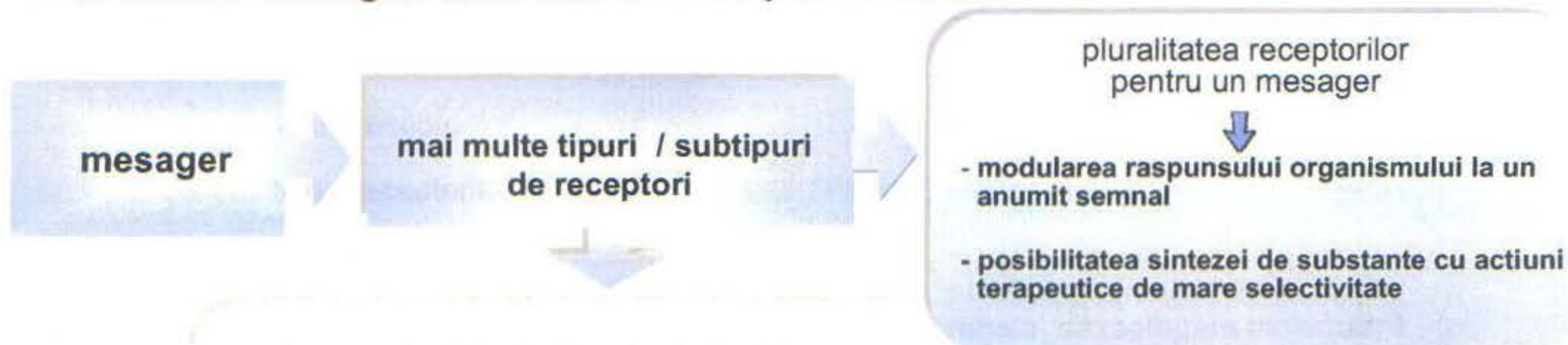
a. Scaderea numarului de receptori activabili (mecanism de feedback negativ local)



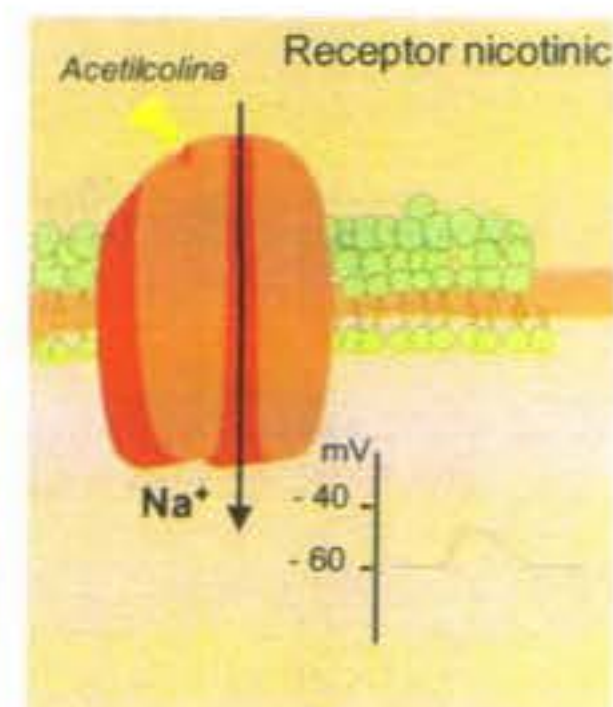
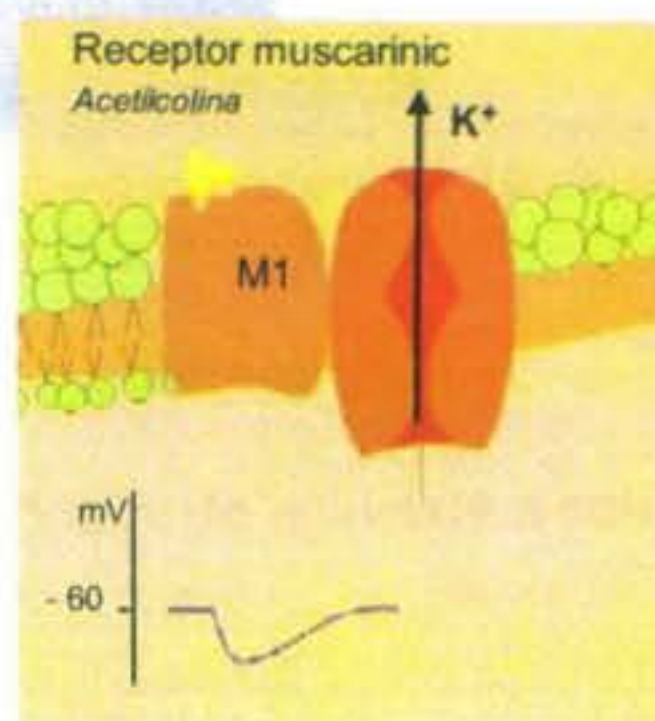
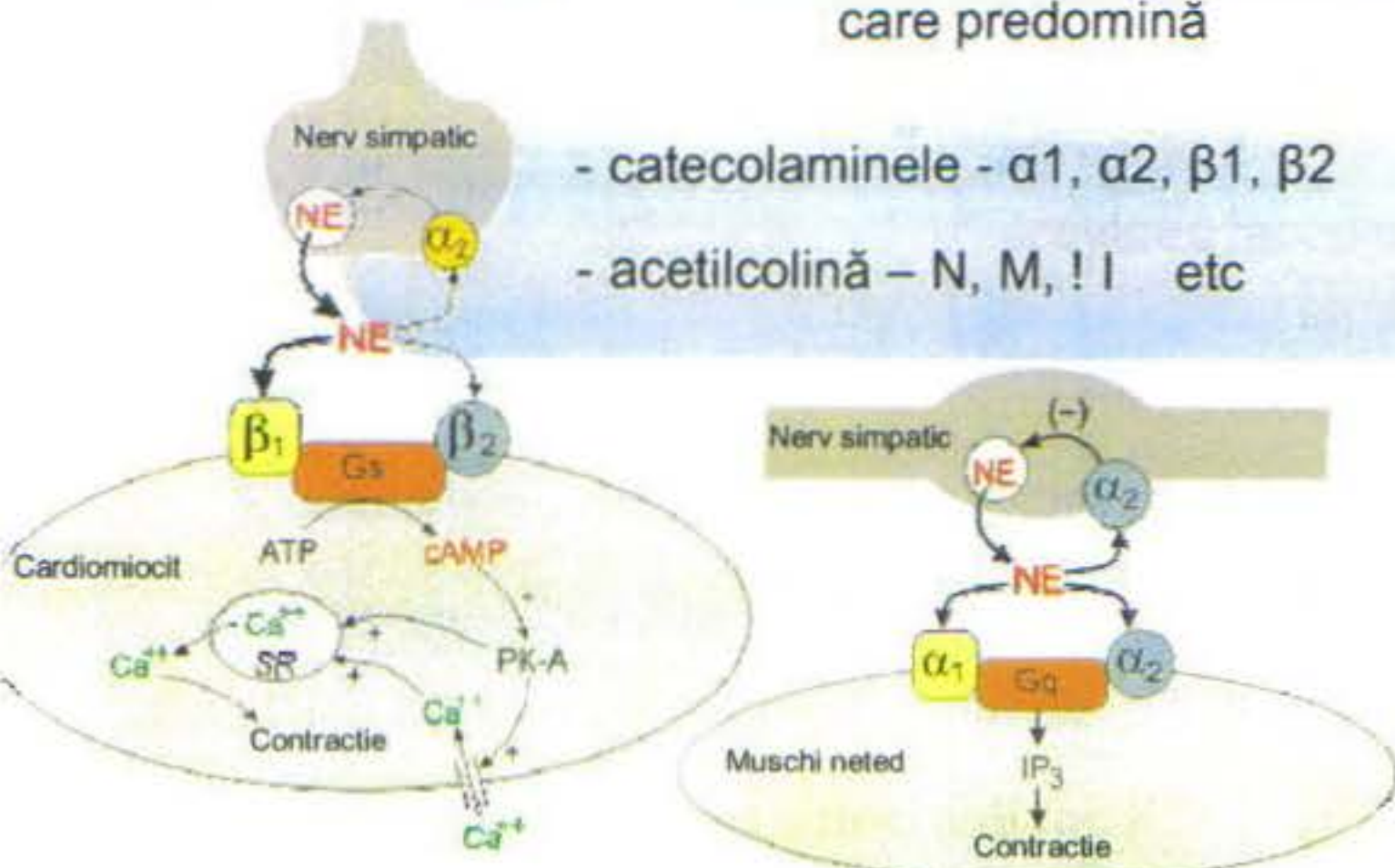
b. Cresterea numarului de receptori activabili



Interactiune mesageri extracelulari - receptori celulari



răspunsul celular in functie de tipul de receptori care predomină



http://www.mfi.ku.dk/ppaulev/chapter6/chap_6.htm

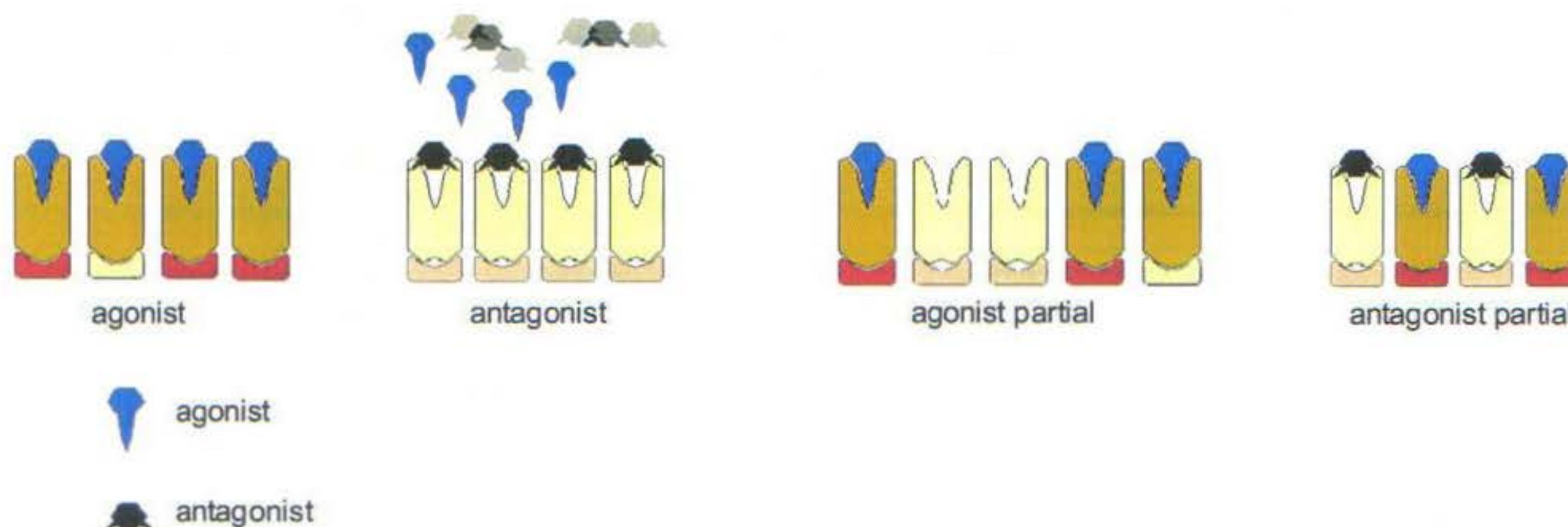
<http://www.cvpharmacology.com/cardioinhibitory/beta-blockers.htm>

Agoniști - antagoniști

agoniști ➡ substanțe exogene sau endogene ➡ cuplare cu receptorul ➡ acțiune specifică

antagoniști competitivi (agenți blocați) ➡ cuplare specifică cu receptorul ➡ împiedică accesul agoniștilor la receptori
fără declanșarea reacțiilor secundare

Agoniștii sau antagoniștii parțiali produc răspunsuri de intensitate redusă



Mecanismele prin care se realizează răspunsul celular declanșat de interacțiunea receptor – mesager primar

a. activarea unor canale ionice

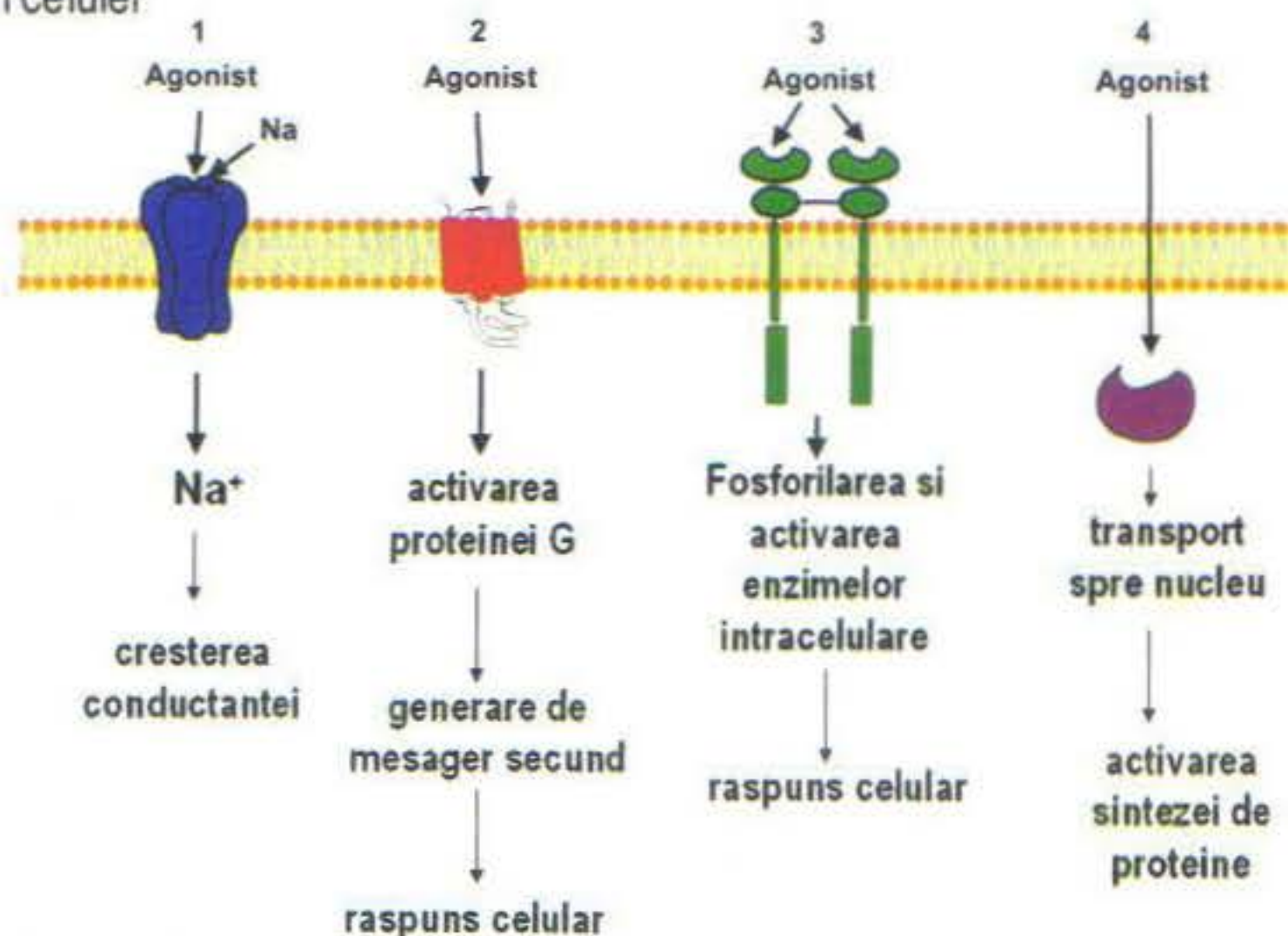
a_1 - deschiderea unor canale ionice → răspuns celular
(canale ionice de Ca^{2+} receptor dependente - celule non excitabile)

a_2 - activarea unor canale ionice - modifică potențialul de membrană → activarea unor canale voltaj dependente
generarea potențialelor de acțiune
(neuron, celule musculare)

b. activarea enzimatică

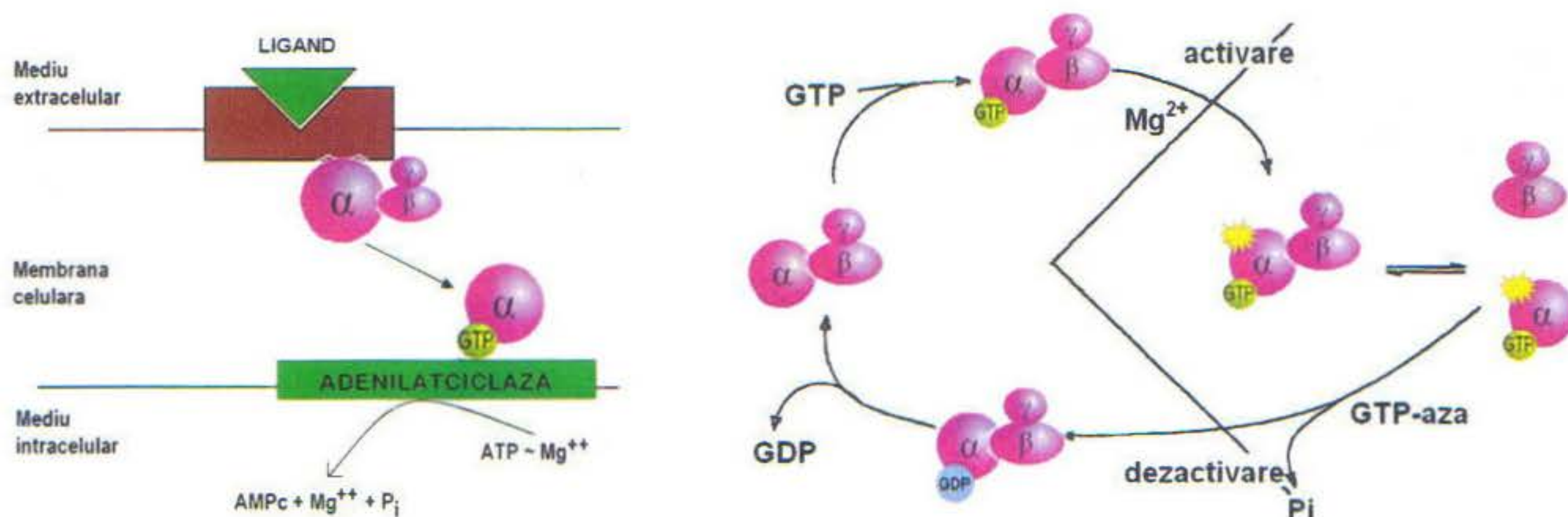
- directă (exemplu: receptori tirozin-kinazici)
- indirectă ⇨ sinteza de "mesageri secundari" (intracelulari) → suita de fenomene intracelulare → răspuns specific

c. modificări la nivelul nucleului celulei



<http://www.uky.edu/~mtp/decor/mp/receptors%20for%204%20receptor%20types%20copy.jpg>

- interacțiunea ligand – receptor specific este urmată de modificarea conformației tridimensionale a receptorului ce va funcționa ca factor schimbător de nucleotide (guanine nucleotide exchange factor - GEF) și catalizează înlocuirea GDP cu GTP la nivelul subunității $G\alpha$



- după activare (legarea GTP la $G\alpha$) proteina G se detașează de receptor iar subunitatea $G\alpha$ -GTP se disociază de dimerul $G\beta\gamma$
- atât subunitatea $G\alpha$ -GTP cât și dimerul $G\beta\gamma$ vor activa cei enzimatici intracelulari ai mesagerilor secunzi
- subunitatea $G\alpha$ are activitate GTP-azică și hidrolizează GTP în GDP și anion fosfat
- subunitatea $G\alpha$ -GDP se re-asociază cu dimerul $G\beta\gamma$ pentru a constitui proteina G inactivă (cu GDP atașat subunității $G\alpha$).
- funcție de $G\alpha$ există mai multe familii de proteine G: $G_{\alpha s}$ (activează AC), $G_{\alpha i}$ (inhibă AC), $G_{\alpha q/11}$ (stimulează $PLC\beta$), $G_{\alpha 12/13}$ (implicate în remodelarea citoscheletului și migrarea celulară).

proteinele G “mici”

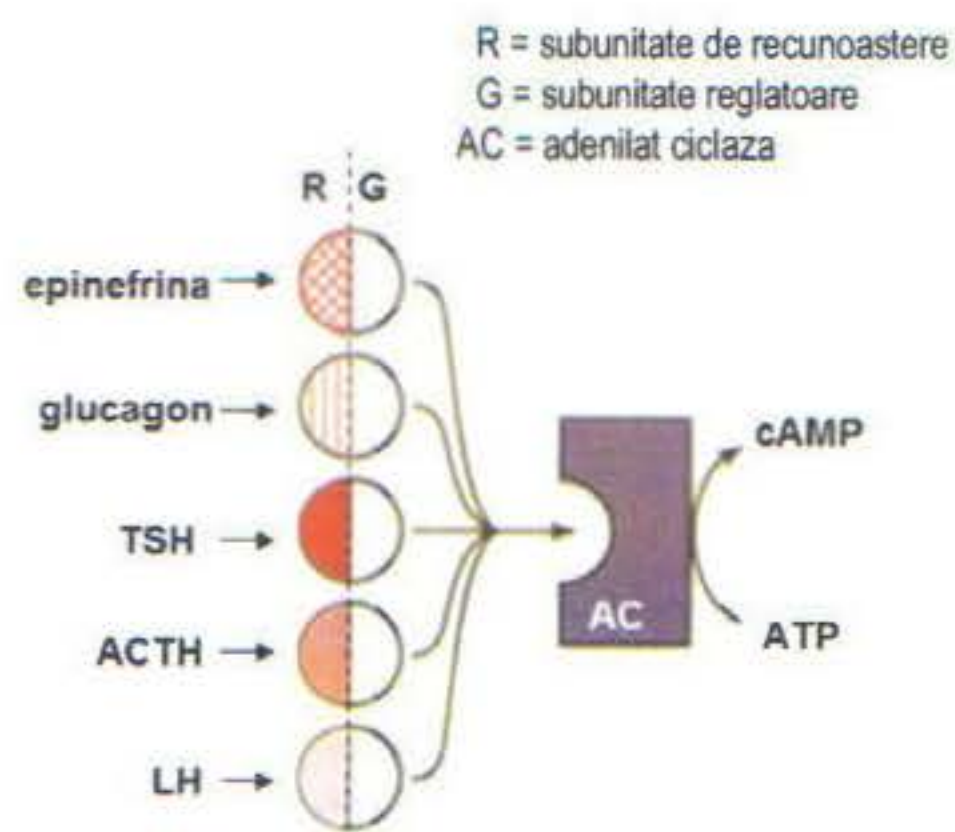
- constituite dintr-o singură subunitate (asemănătoare subunității $G\alpha$);
- leagă GDP (forma inactivă) sau GTP (forma activă);
- aparțin superfamiliei de proteine Ras (RasGTP-aze)
- implicate în reglarea creșterii și diferențierii celulare, migrarea celulelor, macrotransport transmembranar, etc.

Mesageri intracelulari (de ordinul II)

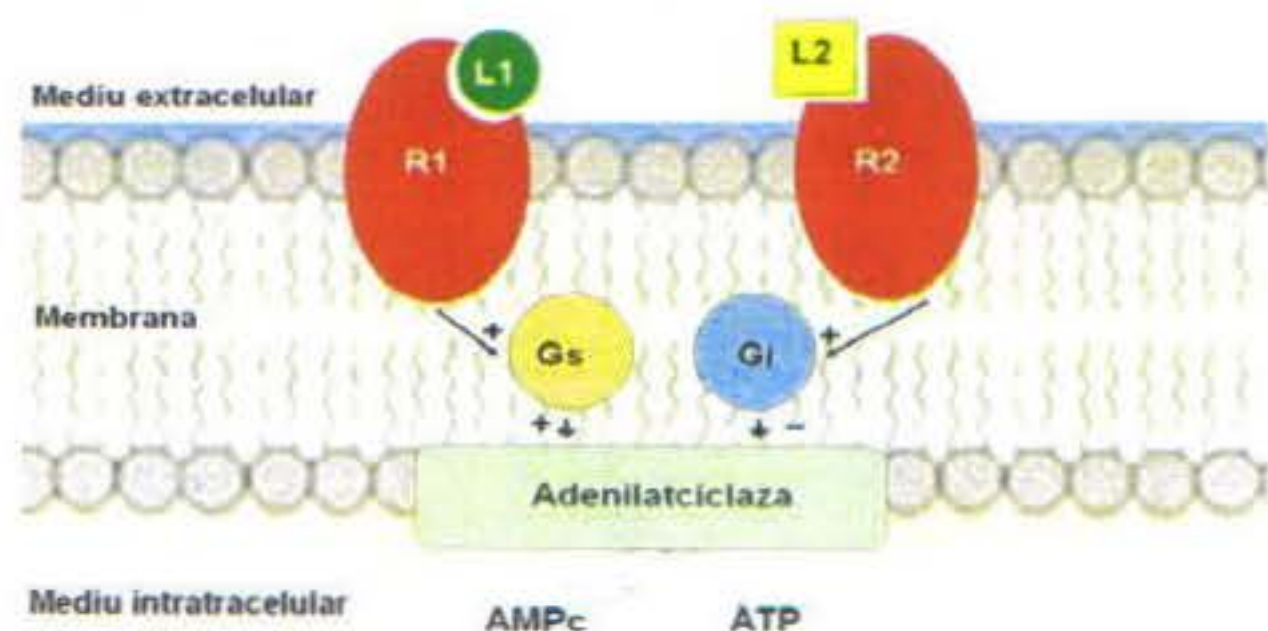
tipuri 3', 5'-AMPc
3',5'-GMPc
 Ca^{2+}
produși de degradare a fosfolipidelor etc

rol – activarea unor proteinkinaze specifice
↓
fosforilări intracitoplasmice

număr – redus față de numărul mesagerilor extracelulari
mai mulți mesageri extracelulari (sute, mii) – un mesager de ordinul II



Sistemul de mesageri secunzi adenilatciclazici



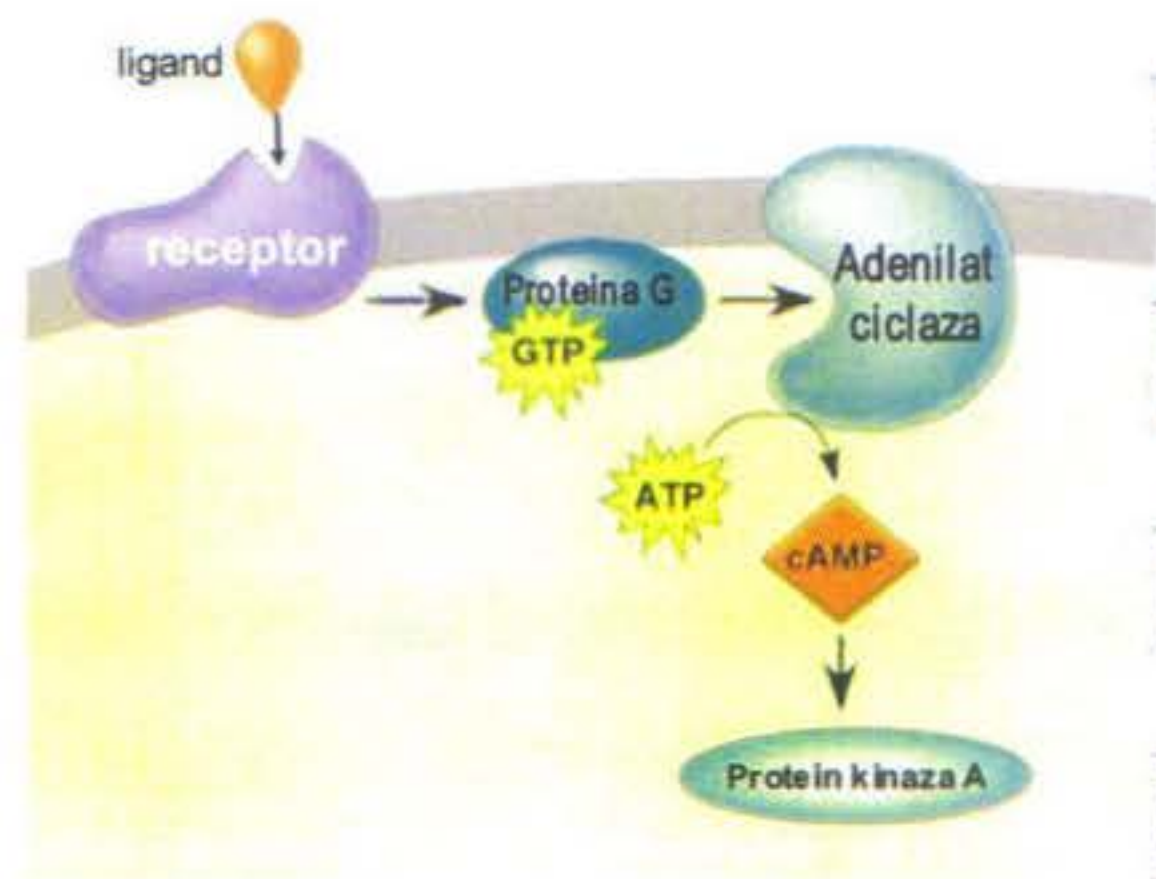
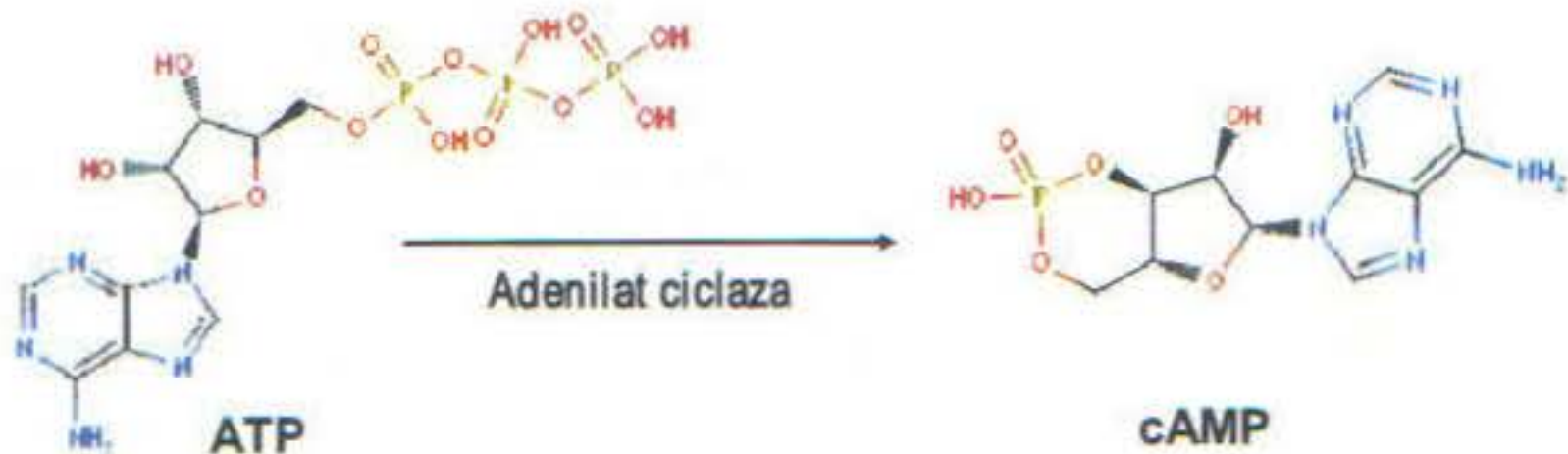
Adenilatciclaza este sub controlul proteinelor G

- stimulatorie (G_s) și
- inhibitorie (G_i)

Afinitatea receptorului pentru mesagerul extracelular este scăzută de cuplul proteina G_s - GTP

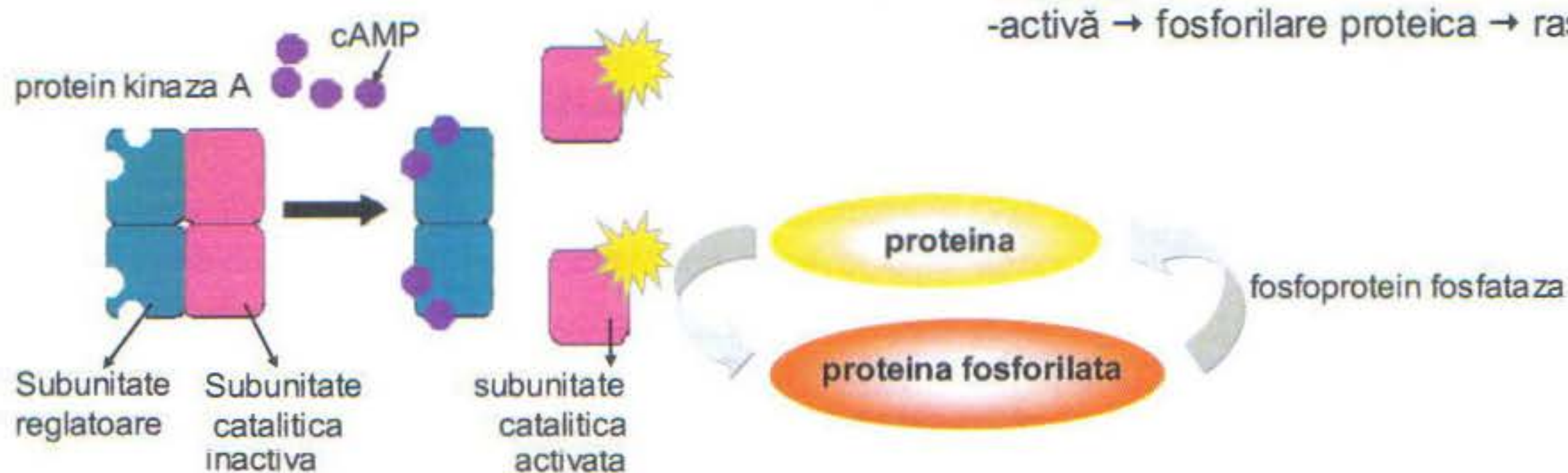
3', 5' - AMPc

- se formează din ATP sub acțiunea adenilatciclazei activată de către proteina G activă (proteina G - GTP)



Biology (Fifth Edition) by Campbell, Reece, and Mitchell, Cell Communication: Chapter 11

- este mesager secund
- are receptor intracitoplasmatic - Proteinkinaza A
 - subunitatea reglatoare - fixează AMPc
 - subunitatea catalitică
 - inactivă
 - activă → fosforilare proteică → răspuns celular

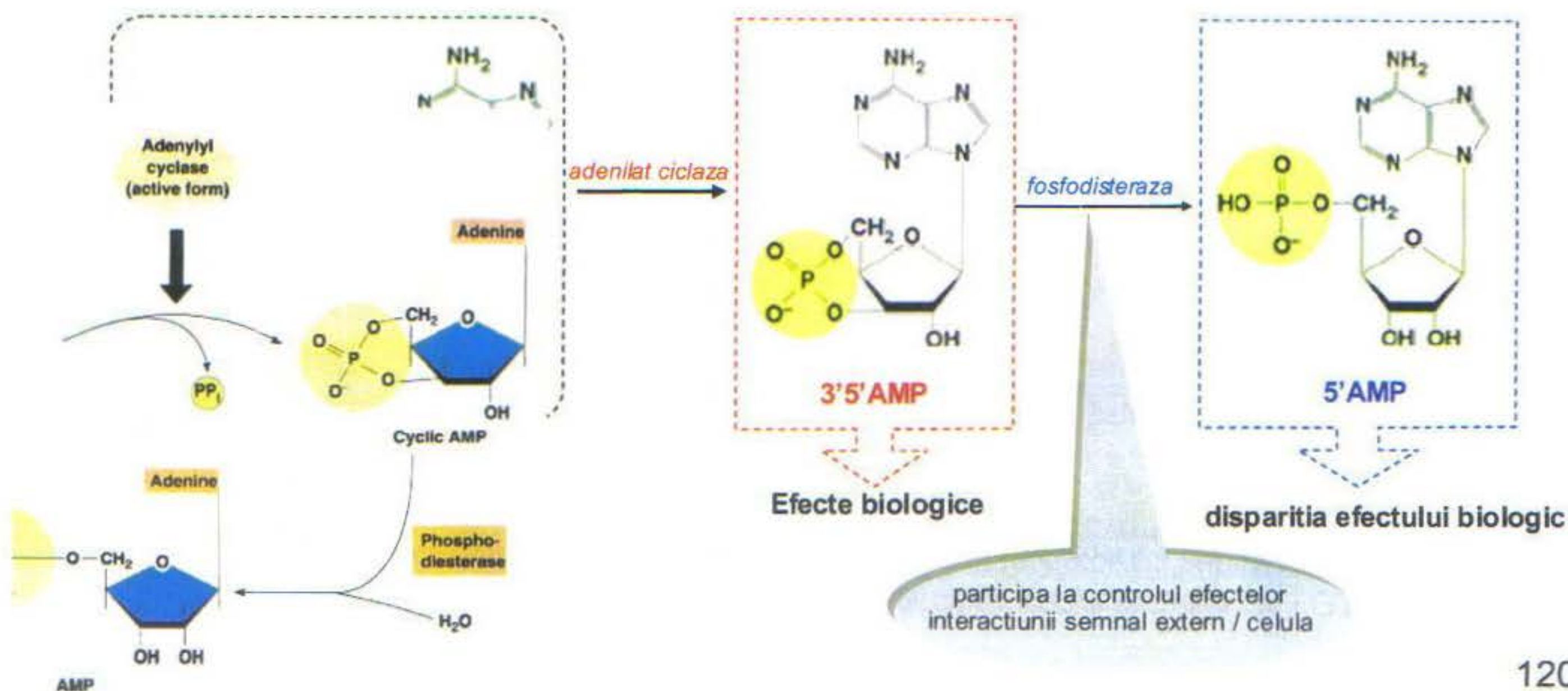


Concluzie:

- specificitatea de acțiune a mesagerului primar
 - nu depinde de AMPc (substanță ubicuitară)
 - depinde de specificitatea enzimei activată de mesagerul secund (proteinkinaza A)

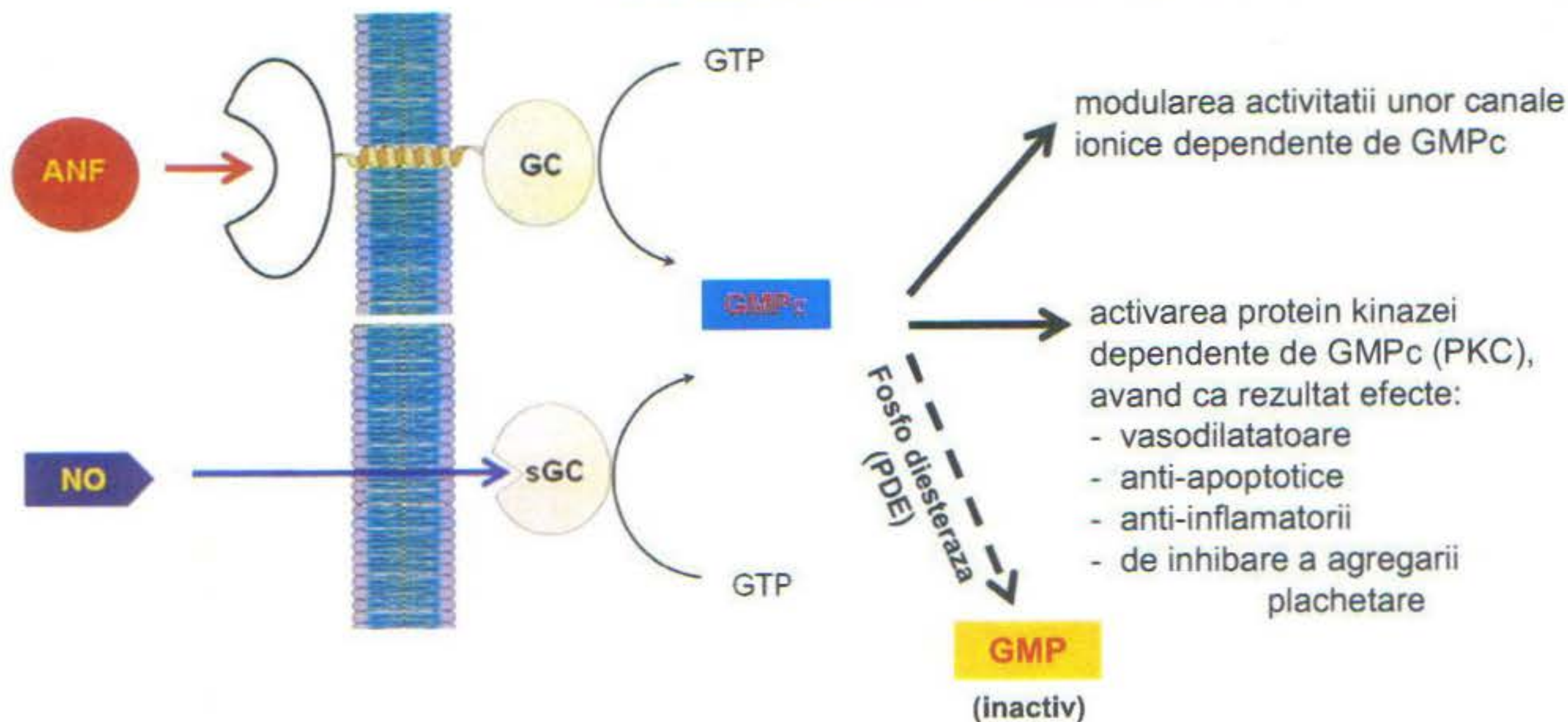
Scaderea AMPc determină dispariția efectului mesagerului extracelular

- enzima degradativă pentru AMPc este fosfodiesteraza (inhibată de cafeină și teofilină)



Sistemul de mesageri secunzi guanilat ciclazici

- 3',5' guanozin monofosfat ciclic (GMPc) este sintetizat din guanozin trifosfat (GTP) sub actiunea guanilat ciclazei (GC)
- guanilat ciclaza (GC) – 2 tipuri
 - membranara (subunitate catalitica a unui receptor membranar (exemplu: receptorul factorului natriuretic atrial - ANF))
 - intracelulara (sGC, activata de oxidul nitric - NO)



Rolul de mesager secund al Ca^{2+}

- Ca^{2+} liber intracitoplasmatic
- repaus $\sim 10^{-7}\text{M}$ (10^{-3}M extracelular)
 - activare celulară $\sim 10^{-5}\text{M}$
 - Ca^{2+} creste in citosol:
 - influx din mediul extracelular prin canale specifice
 - voltaj dependente
 - receptor dependente
 - eliberare din depozitele intracelulare
 - reticul endoplasmic
 - mitocondrie)

Ca^{2+} este expulzat din celula sau introdus in depozite prin pompe de Ca^{2+} .

Ca^{2+} mesager secund in procesul de secretie glandulara

Ca^{2+} mesager de ordinul III

- IP_3 (mesager secund)

Ca^{2+} din depozite – mesager III
 Ca^{2+} liber intracitoplasmatic (10^{-5}M) – mesager II/III

calcium proteine - mesager de ord III sau IV

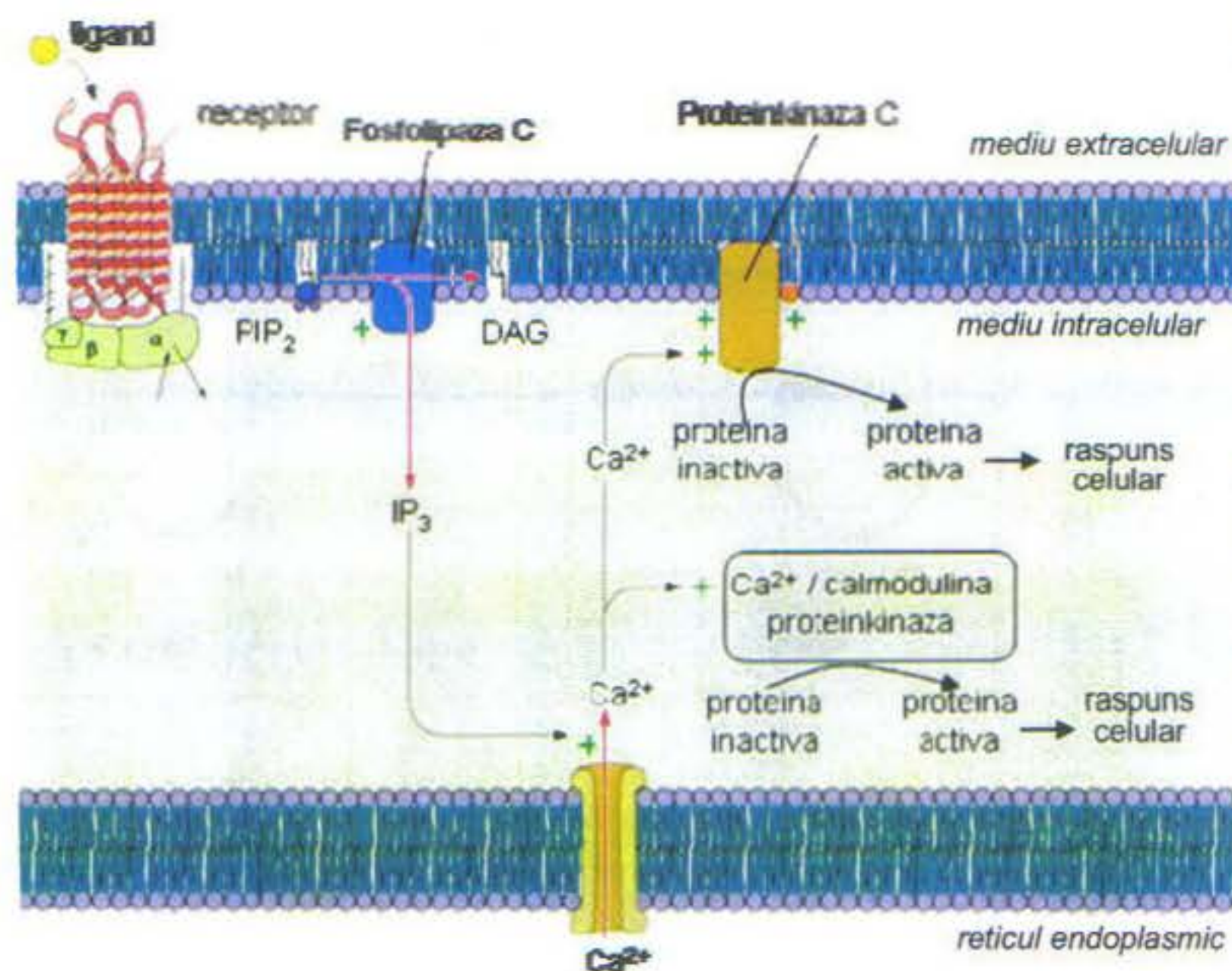
- calmodulina \Rightarrow muschi neted
- troponina C \Rightarrow muschi - scheletic
- cardiac

Complexul Ca^{2+} + Calmodulină

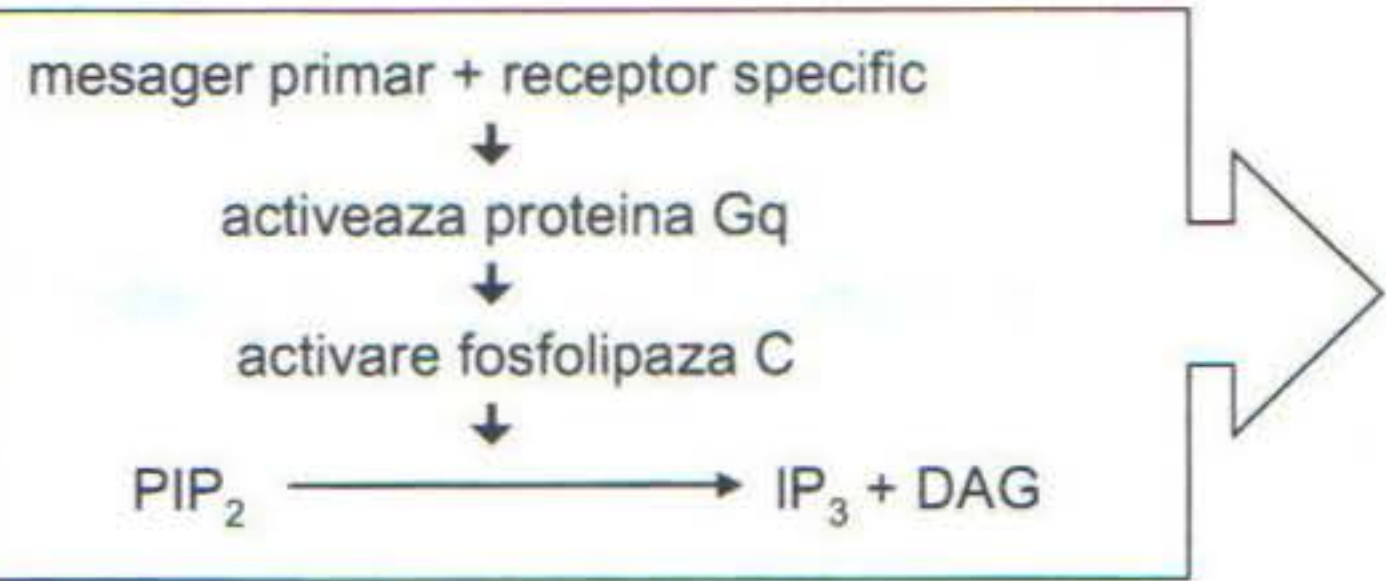
activarea unei kinaze

fosforilarea lanțurilor usoare ale miozinei

contractia fibrei musculare netede

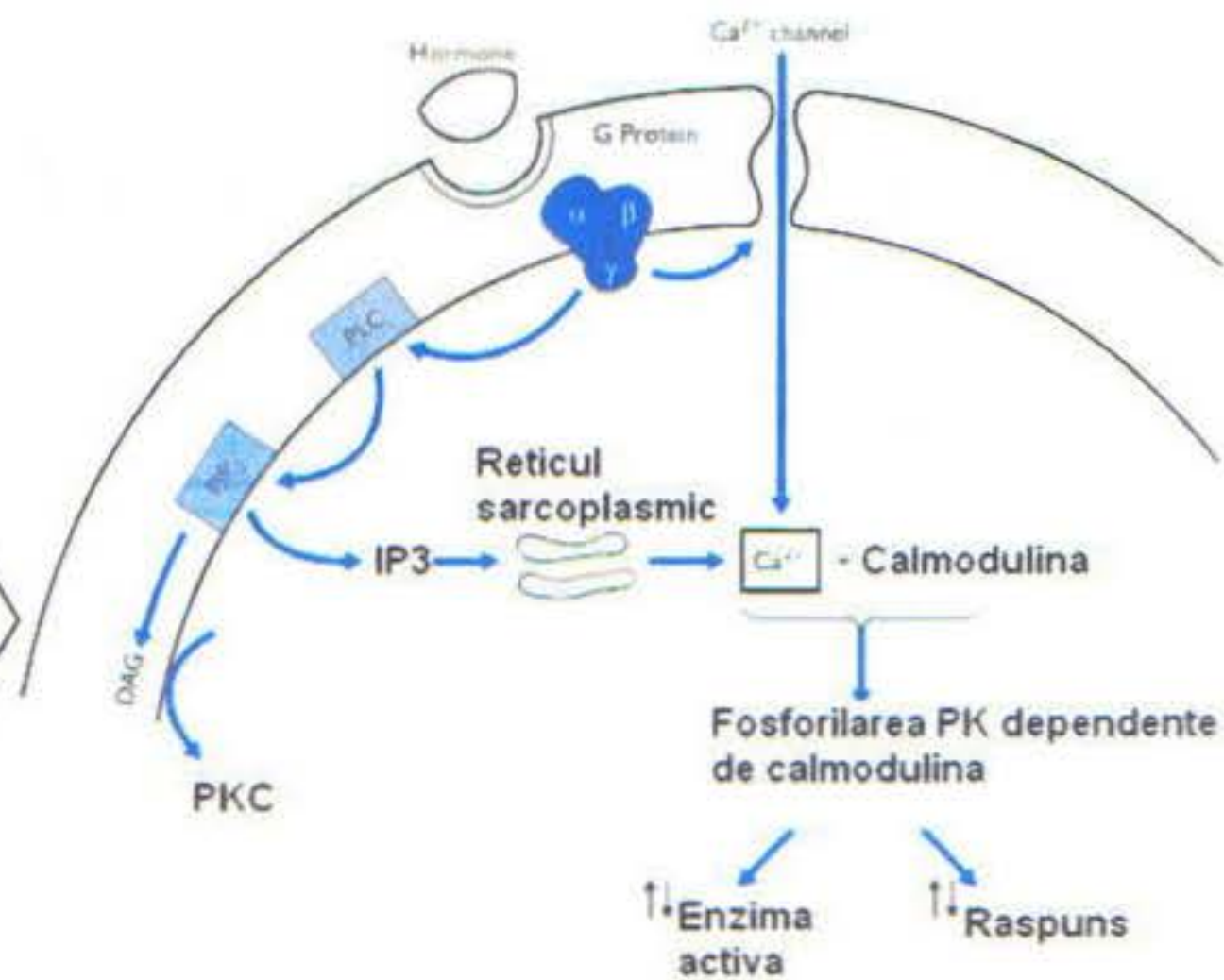


Sistemul de mesageri secunzi derivați din fosfatidilinozitol



Inozitoltrifosfatul (IP3)

- difuzie catre RE care contine Ca^{2+}
 - deschide canalele ionice de Ca^{2+}
 - permite eliberarea calciului in citosol
- ↓
- degradare ⇨ defosforilare
- ↓
- inozitol
 - Ca^{2+} este recaptat in depozite



Diacylglicerolul – dublu rol:

- sursă de acid arahidonic - autacoizi lipidici bioactivi
 - prostaglandine
 - prostaciline
 - tromboxani
 - leucotriene
 - lipoxine

- activarea Proteinkinazei C ⇨ intracitoplasmatică
 - ↓ + Ca^{++}
 - fosforilări proteice
 - ↓
 - răspuns celular

degradare:

- DAG ⇨ acid fosfatidic
- ↓
- sinteza de trigliceride
 - resinteza fosfolipidelor membranare

Modificări la nivelul nucleului celulei

- hormoni liposolubili
 - steroizi
 - tiroidian
- receptori - localizare:
 - intracitoplasmatici
 - membrană nucleară
 - cromatină

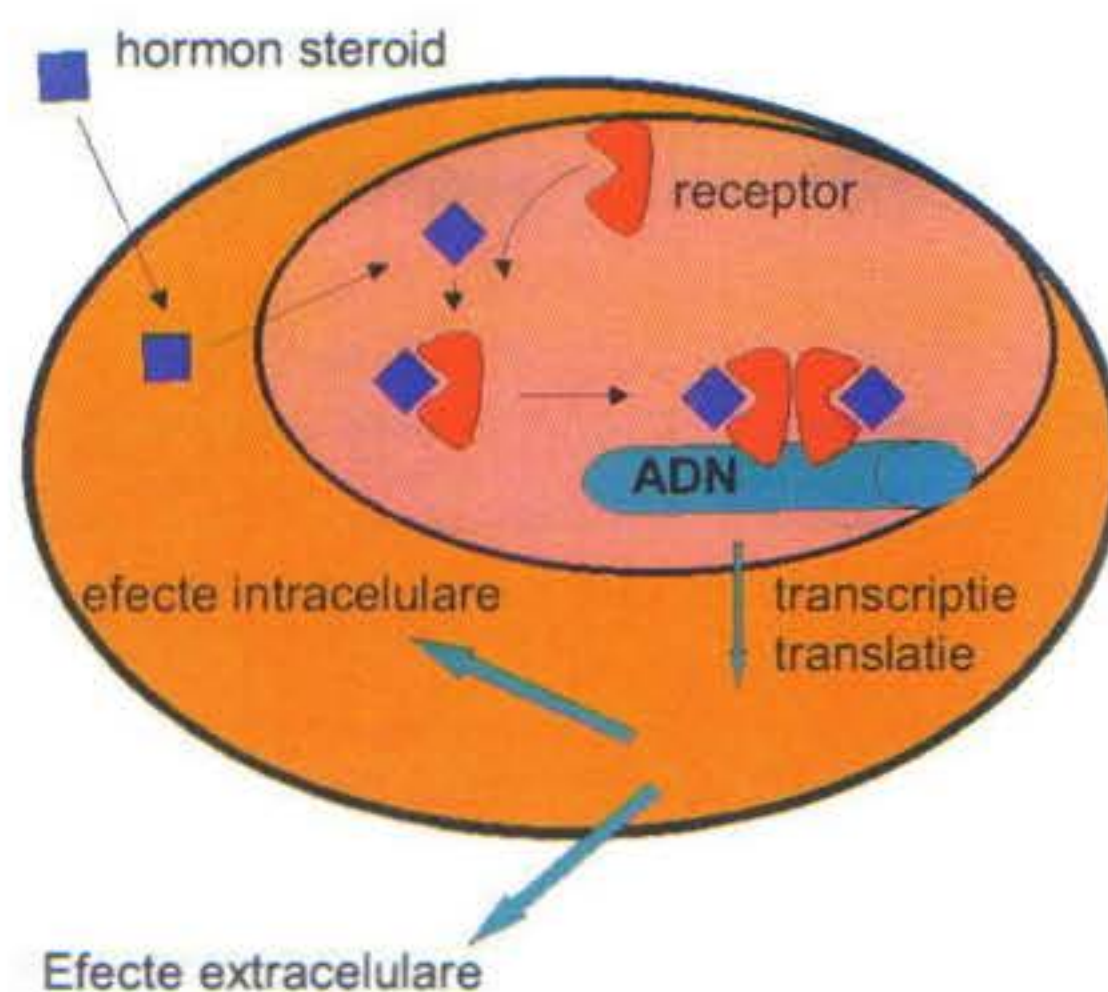
Hormoni sterolici + receptor citoplasmatic

situsuri de recunoaștere de la nivelul cromatinei

ARN – polimeraza

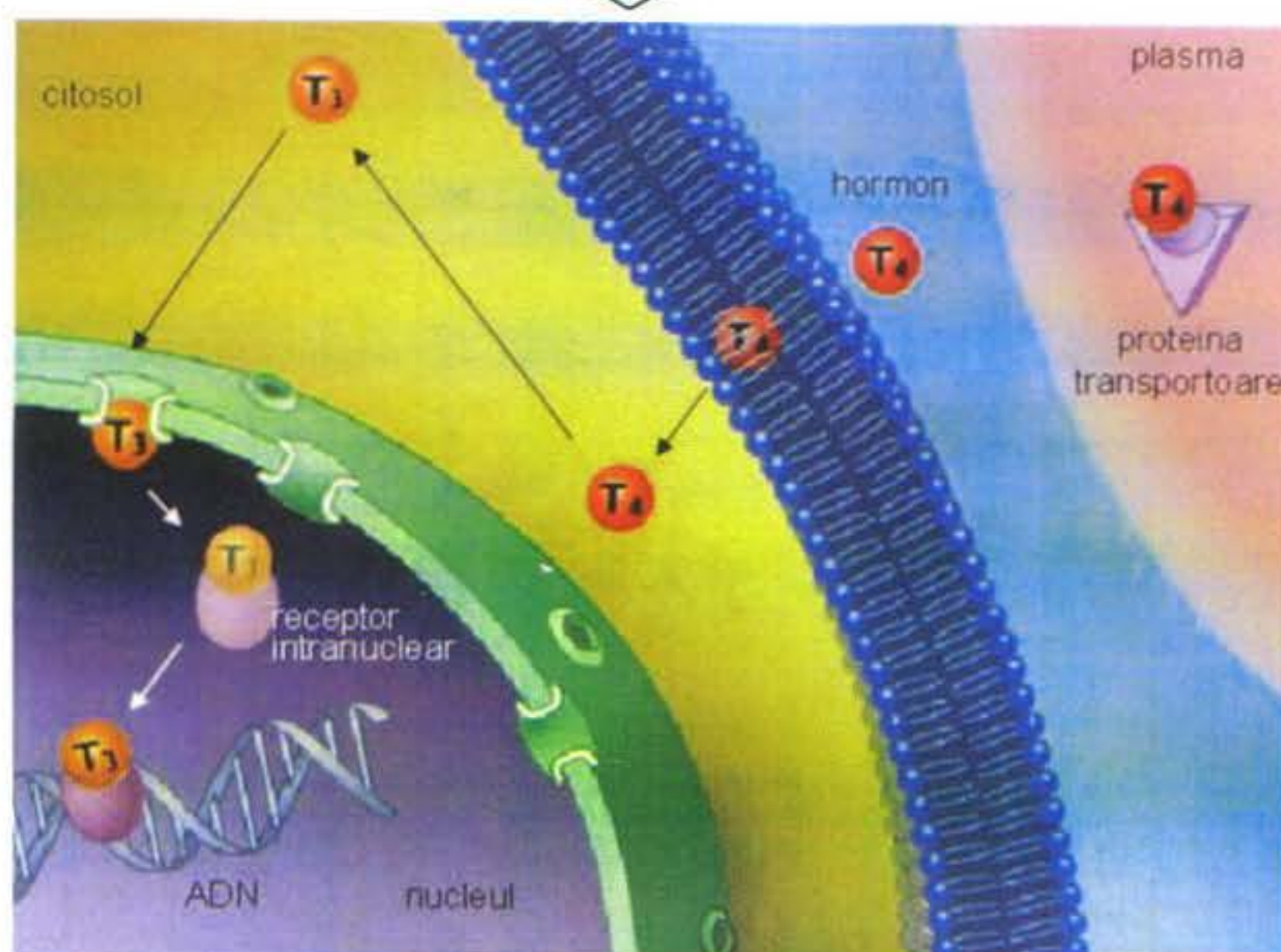
transcrierea unei părți specifice a genomului

- formarea de noi proteine și / sau
- modificarea ratei de sinteză a altor proteine care se sintetizează



Hormoni tiroidieni

- sunt transportați spre celule de către o proteină transportoare de care se desprind și apoi pătrund în celulă
- străbat membrana nucleară
- se fixează de un receptor nuclear
- determină
 - la nivel nuclear (activează transcripția gene: ATP-aza Na^+/K^+ și GH)
 - la nivel membranar (activează pătrunderea aminoacizilor hidrofobi)
 - la nivel mitocondrial (activează procesele de fosforilare oxidativă)



Glosar

cu termeni utilizati in comunicarea intercelulara pe cale umorala

Receptor celular – proteina specifica situata la nivelul plasmalemei sau in interiorul celulei cu care mesagerul extracelular interactioneaza in vederea exercitarii efectelor sale

Specificitatea receptorilor – selectivitatea sau capacitatea receptorilor de a interactiona cu un singur mesager sau cu un numar restrans de mesageri extracelulari inruditi.

Afinitatea receptorilor – puterea cu care receptorul leaga mesagerul primar

Saturatia receptorilor – gradul de ocupare al receptorului de catre mesagerul extracelular
Daca toti receptorii sunt ocupati, saturatia este completa

Competitia pentru un receptor – capacitatea diferitelor molecule cu structura similara de a se lega de un receptor

Agonist – mesager chimic care se leaga specific de receptor si declanseaza raspunsul celular adecvat

Antagonist – molecula care se leaga de receptor in locul mesagerului primar prezent in organism, dar care nu declanseaza procesul de activare celulara.

Fenomenul de “downregulation” – scaderea numarului total sau a afinitatii receptorilor dintr-o celula pentru un anumit mesager ca raspuns la expunerea prelungita la o concentratie extracelulara mare a mesagerilor

Fenomenul de “upregulation” – cresterea numarului total sau a afinitatii receptorilor pentru un anumit mesager dupa expunerea prelungita la o concentratie scazuta de mesager extracelular

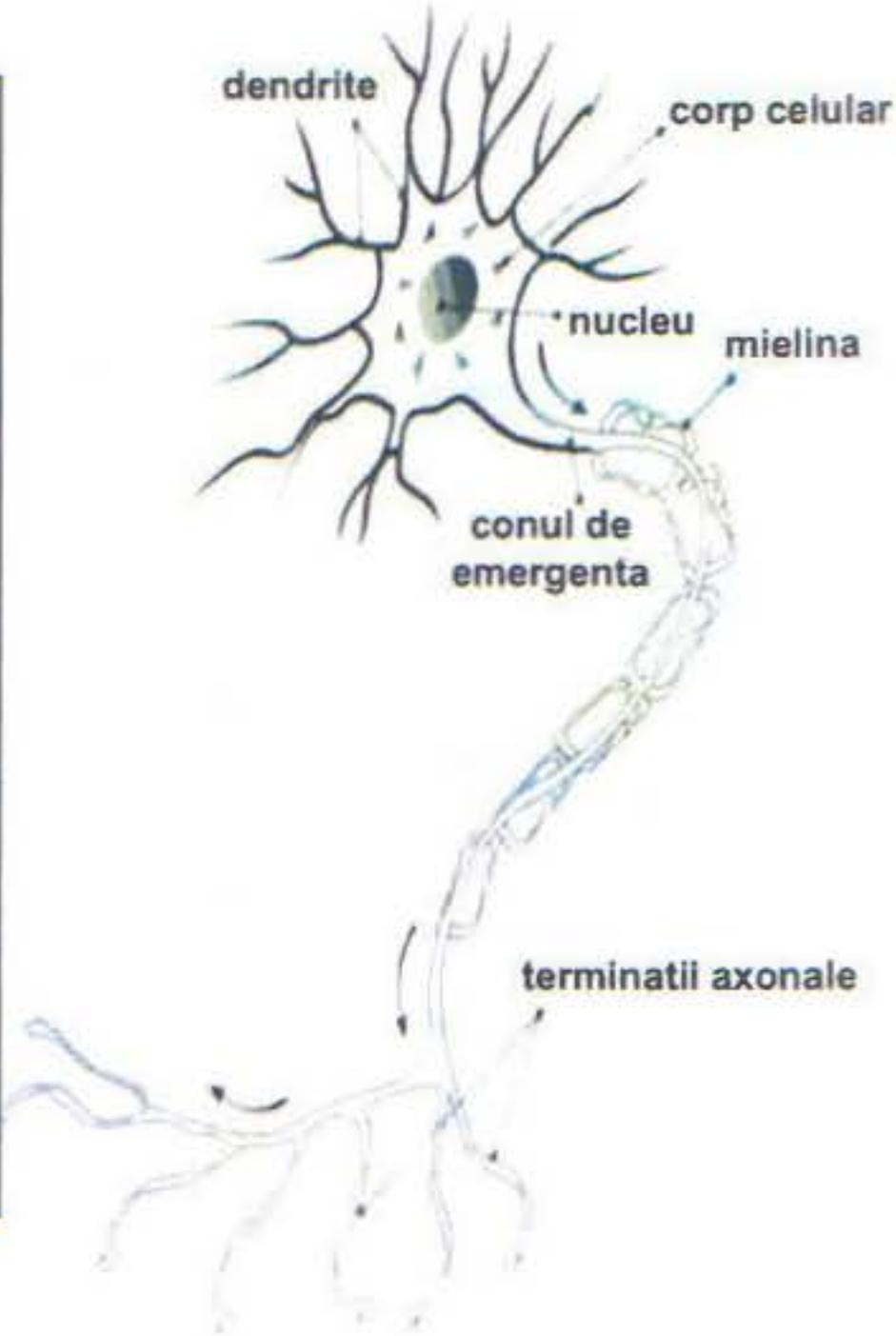
Hipersensibilitatea receptorilor – cresterea capacitatii de raspuns a unei celule la interactiunea cu un mesager specific ca urmare a desfasurarii unui fenomen de “upregulation” - denervare

FIZIOLOGIA NEURONULUI

Neuronul – unitate morfologica si functionala a sistemului nervos

Morfologie functionala

- corp celular (pericarion)
 - membrana (neurilema)
 - structura "zisa excitabila" caracterizata prin faptul ca activarea neuronală este rezultatul unor fluxuri ionice transmembranare deosebite
 - citoplasma, organite
 - nucleu
- prelungiri
 - dendrite – prelungiri citoplasmatiche aferente prin intermediul carora diferitele semnale ajung la neuron
 - axon – extensie eferenta a neuronului care conduce influxul nervos spre alte celule



Neuronul – celula "eminamente excitabila" deoarece atat generarea cat si conducerea impulsului nervos sunt rezultatul unor fluxuri ionice transmembranare deosebite

Proprietatile neuronului:

- excitabilitate
- conductibilitate

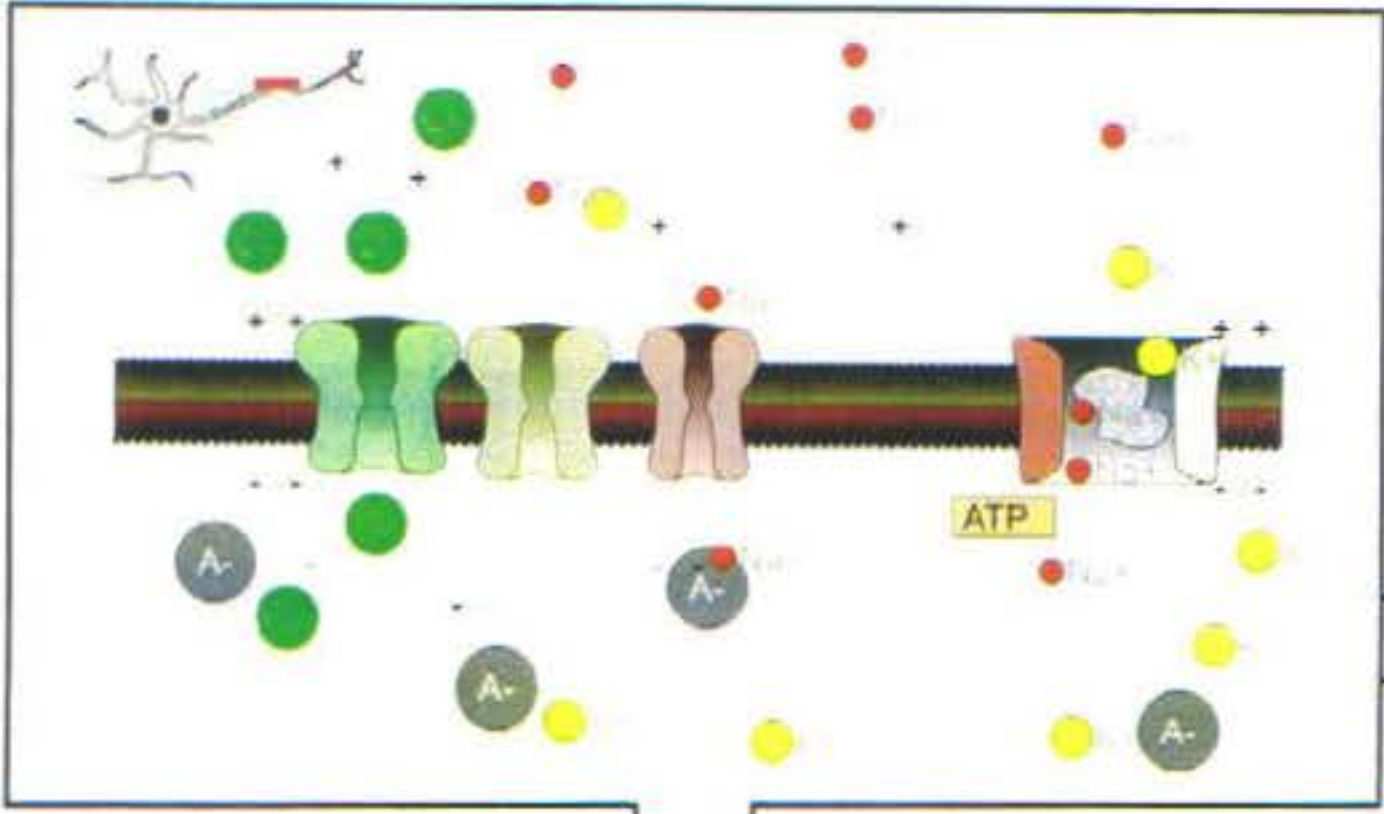
Capacitate de codificare / decodare a semnalelor

Excitabilitatea neuronală

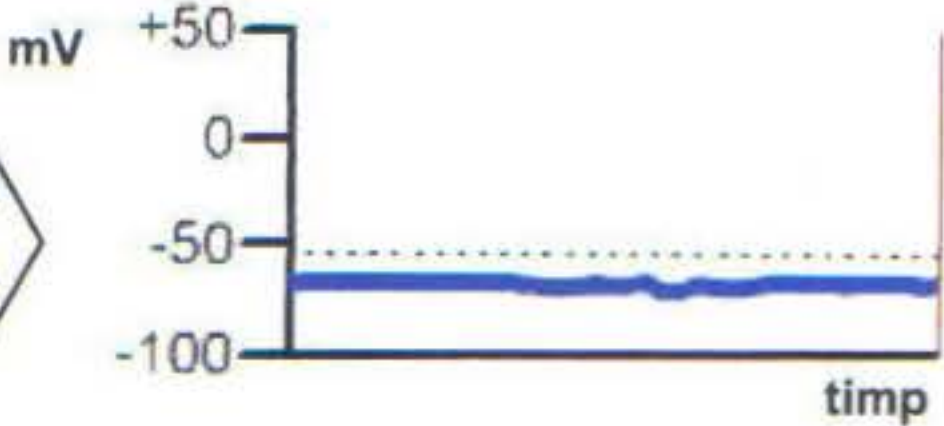
Definitie:

- proprietatea neuronilor de a genera potentiale de actiune in urma impactului cu variatii energetice externe sau intracitoplasmatiche

Potential de repaus (potential de K⁺) ⇨ starea de echilibru a neuronului datorata:



- factorilor constitutionali
- echilibrului Donnan
- transportului activ



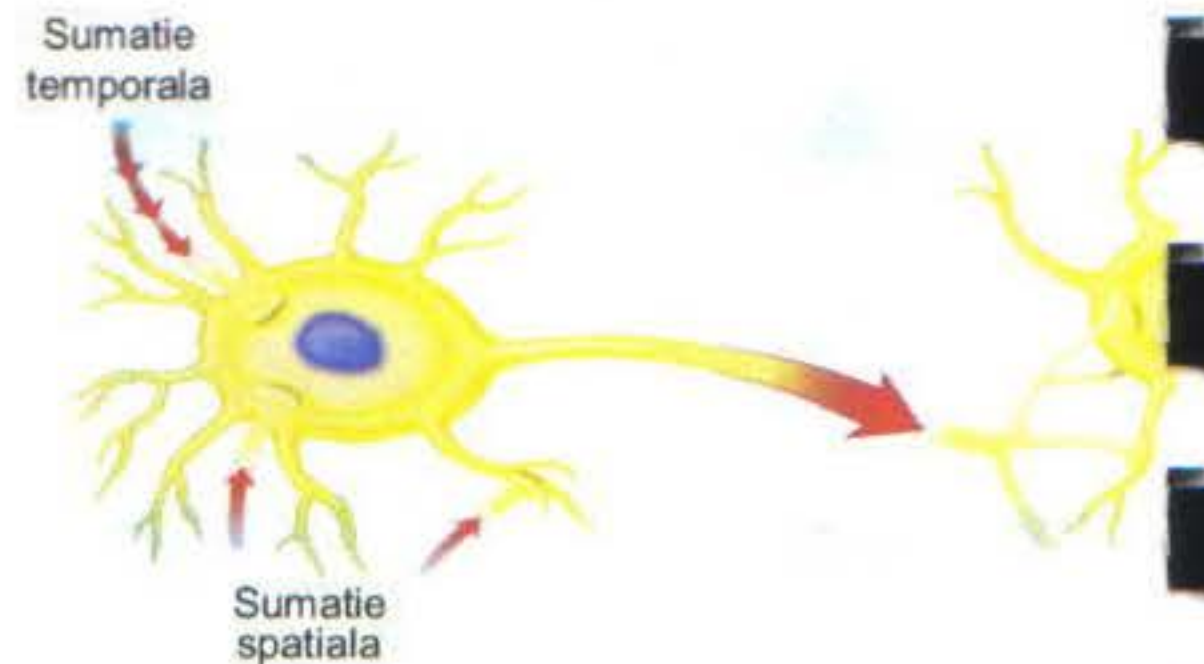
Datorita arhitecturii membranare si a continutului neuroplasmiei se realizeaza un gradient ionic transmembranar. Acest gradient dezvolta procese de difuziune transmembranara a ionilor de Na⁺ si K⁺, care este insa disipat prin activitatea pompei de Na⁺/K⁺ (ATP-aza Na⁺/K⁺)

Evaluare:

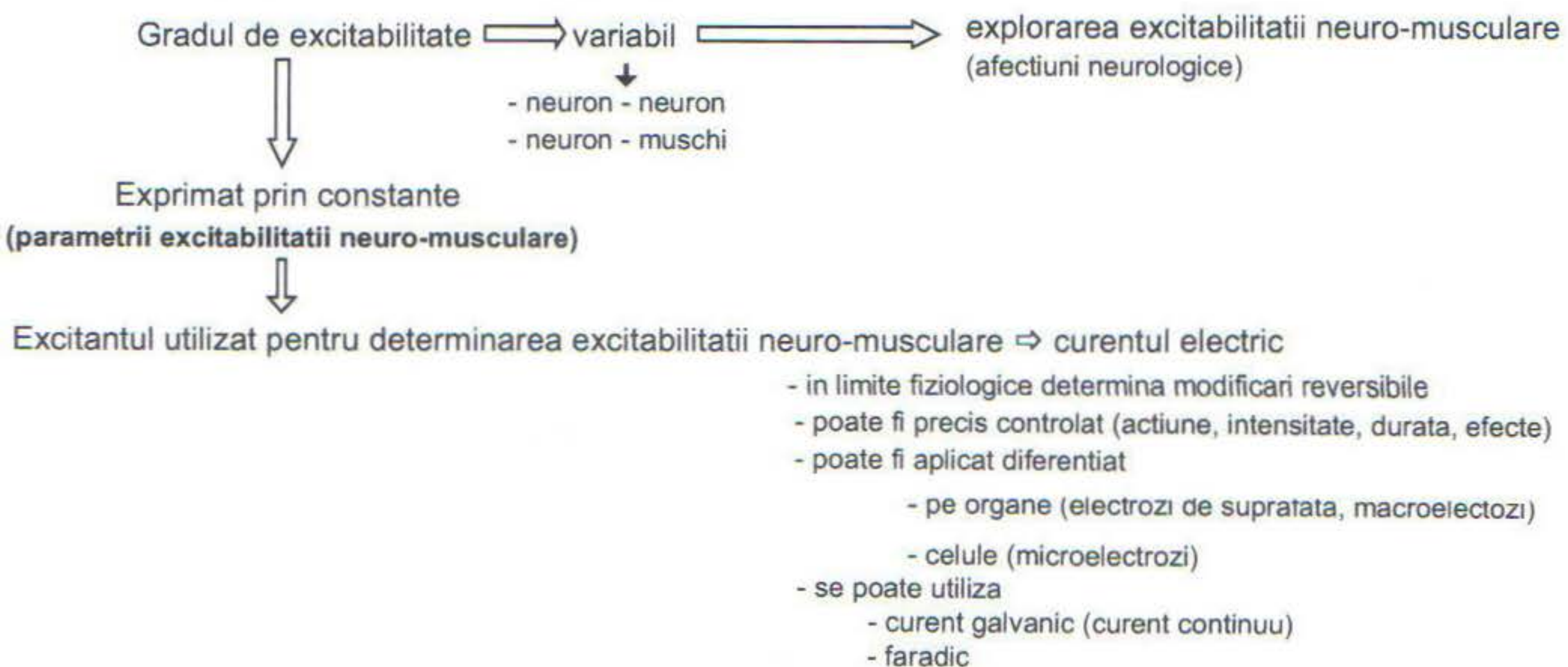
- microelectrod explorator
- instalatie electrofiziologica de amplificare / filtrare – redare (vezi electrofiziologie membranara)

Relatia intensitatea excitantului - raspuns neuronal

- stimul subliminal \Rightarrow raspuns local
- stimul prag (liminal) \Rightarrow potential de actiune
- stimul supraliminal \Rightarrow potentiale de actiune de aceiasi amplitudine (legea "tot sau nimic")
- sumatia

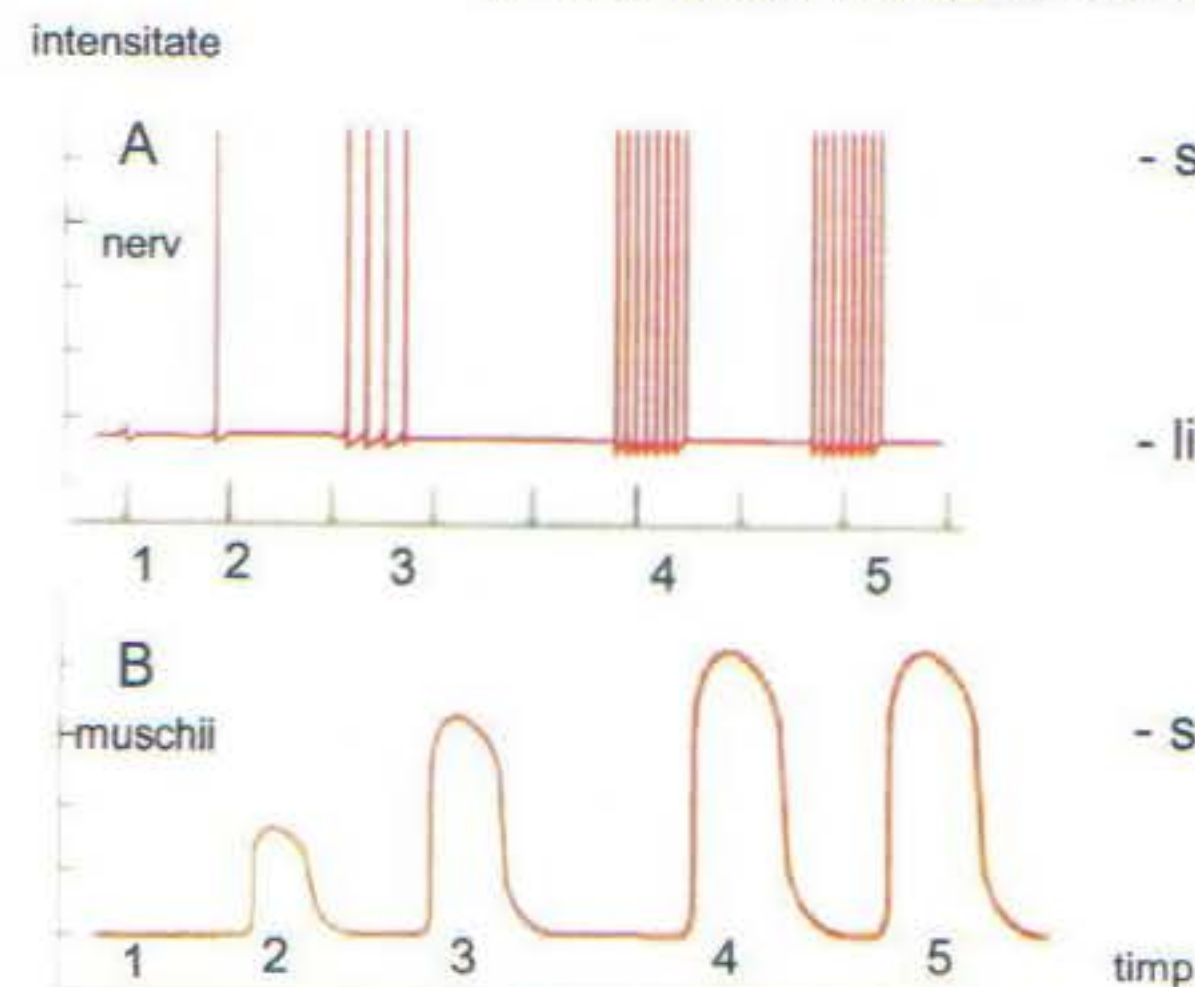


Parametrii excitabilitatii neuromusculare



Intensitatea stimulului – parametru cel mai reprezentativ care defineste gradul de excitabilitate al unei structuri vii

In functie de valoarea intensitatii stimulii pot fi:



- subliminali ("sub prag") \Rightarrow provoaca modificari numai la locul de aplicare, care nu sunt urmate de raspuns specific din partea structurii asupra careia s-a actionat.
- liminali ("prag") \Rightarrow produce modificari membranare depolarizante care ating valoarea pragului critic declansator al potentialului de actiune
- supraliminali - pana la maximali (submaximali) \Rightarrow provoaca raspuns proportional cu valoarea intensitatii stimulului aplicat.
 - maximal \Rightarrow provoaca raspuns maxim posibil
 - supramaximal \Rightarrow produce initial reactie similara stimulului maximal, dar poate deveni inadecvat prin perturbarile functionale / morfologice pe care le genereaza

Figura 1. Intensitatea raspunsului contractil (B) in functie de intensitatea de stimulare comparativ cu potentialele de actiune din nerv (A): 1-stimul subliminal; 2-prag; 3-submaximal; 4,5-maximal si supramaximal

Pentru tesutul nervos si muscular parametrul care defineste excitabilitatea din punct de vedere a intensitatii stimulului este **reobaza**.

Reobaza ⇒ intensitatea minima a curentului electric capabila sa produca raspuns.

La cresterea intensitatii excitantului neuronul raspunde prin generarea mai multor potentiale de actiune, proportional cu intensitatea stimulului (figura 1).

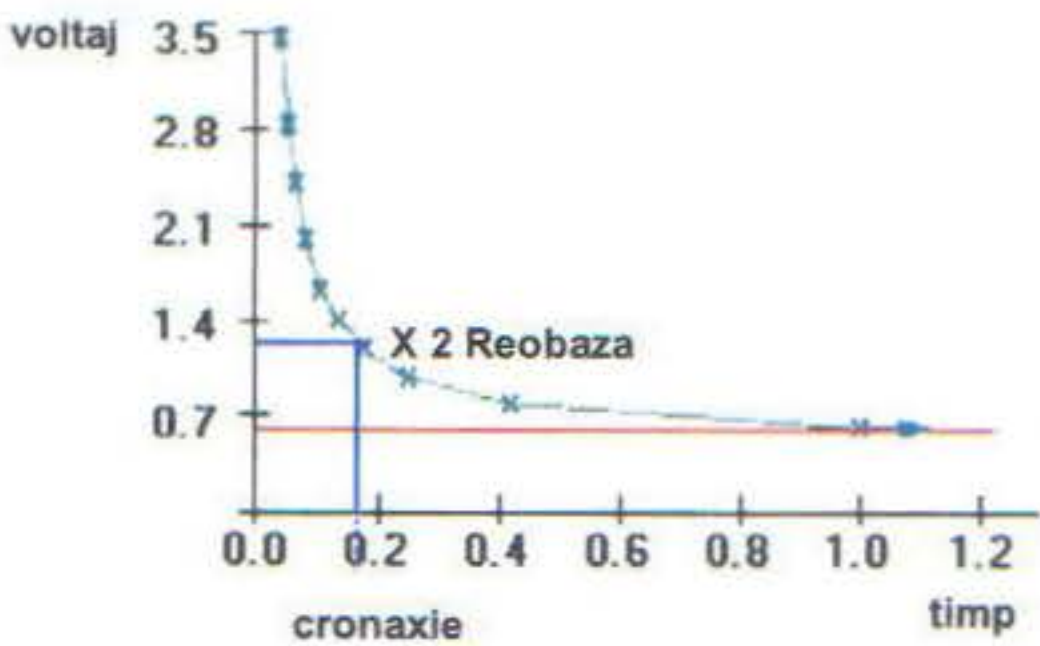
Frecventa maxima a potentialelor de actiune pe care o poate genera si conduce

- este caracteristica fiecarui neuron
- se produce cand stimulul are valoare maximala
- este definita ca labilitate functionala
 - pentru neuronii somatomotori labilitatea functionala este de ordinul a 500-1000c/s
 - intensitati supramaximale ale excitantului nu sunt capabile sa genereze frecvente superioare labilitatii functionale deoarece neuronul se gaseste in perioada refractara a potentialului de actiune precedent ("efect de sita" a reactivitatii neuronale)

Cronaxia ⇒ timpul minim necesar unui curent electric cu valoare dubla reobazei capabil sa declanseze excitatia.

Pentru ca un stimul cu valoarea reobazei sa produca activarea neuronului trebuie ca acesta sa actioneze un timp indelungat (timp de pasaj infinit), de ordinul a catorva sute de milisecunde.
Timpul minim necesar pentru ca un curent cu valoarea reobazei sa produca stimularea neuronului ⇒ timp util

Deoarece la modificări mici ale intensității stimulului apar reacții de răspuns la variații mari ale timpului util, s-a recurs la urmărirea gradului de excitabilitate prin creșterea intensității stimulului. În aceste condiții s-a observat că prin mărirea intensității stimulului peste valoarea reobazei, timpul de pasaj necesar pentru activare se reduce și devine stabil când intensitatea excitantului atinge valoarea dublă reobazei. Parametrul timp de acțiune a stimulului cu valoare dublă reobazei a fost numit "cronaxie". Cronaxia este parametrul de bază a excitabilității neuro-musculare și reprezintă inflexiunea maximă a curbei intensitate - durată de acțiune a excitantului.



Cronaxia rămâne constantă pentru același țesut și nu variază funcție de condițiile experimentale. Cronaxia are aceeași valoare pentru nervul motor și mușchiul deservit de acesta (izosincronism neuro-muscular).
Mușchii roșii (contracție lentă) au cronaxia mai mare decât mușchii albi (contracție rapidă).

Regiuni proximale (gât, trunchi, umăr, braț, șold, coapse)	Mușchi anteriori	0,08-0,16 ms
	Mușchi posteriori	0,16-0,32 ms
Regiuni distale (cap, față, antebraț, mână, gambă, picior)	Mușchi anteriori	0,16-0,32 ms
	Mușchi posteriori	0,44 - 0,72 ms

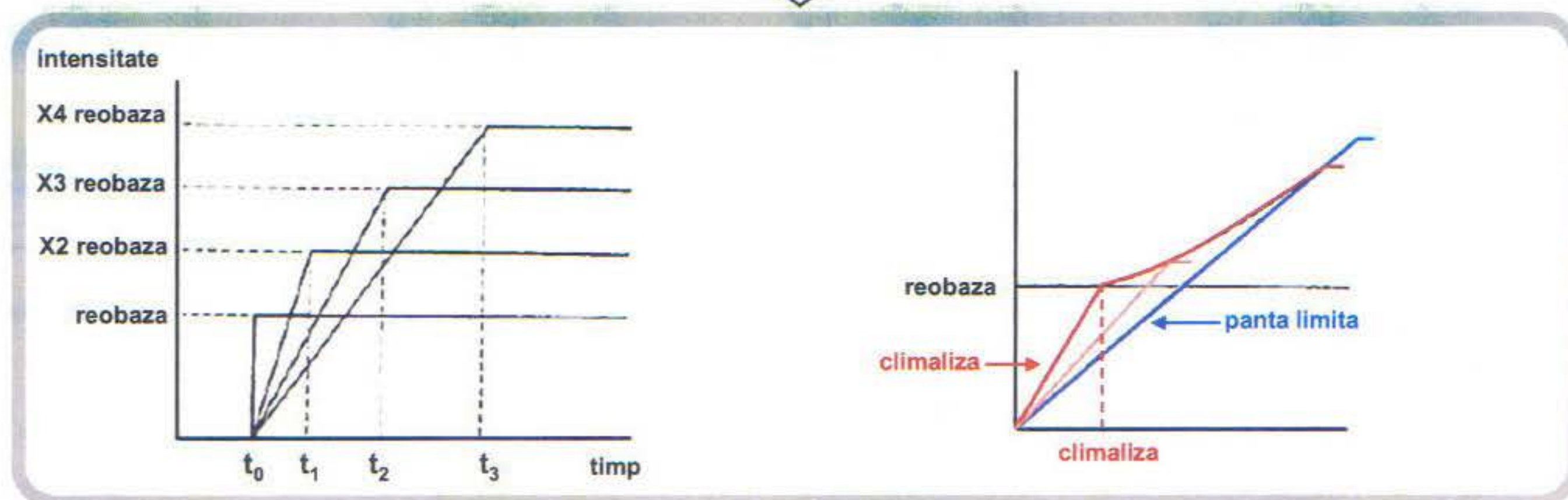
Tabel nr. 1. Valoarea cronaxiei principalelor grupe musculare

Bruschețea de aplicare a stimulului sau "climaliza" reprezintă un alt parametru al excitabilității. Pentru evaluarea pragului galvanic al excitabilității se utilizează curenți rectangulari a căror pantă de atingere a intensității prag este perpendiculară pe abscisă.

Dacă se modifică instalarea brusca a intensității în sensul că ea se atinge progresiv, procesul se derulează sub forma unei drepte care formează un unghi cu abscisa.

Urmărind excitabilitatea neuromusculară la acțiunea unui stimul cu intensitate și timp de pasaj constante în funcție de panta de atingere a intensității (curba intensitate - bruschețe) se observă că începând de la un anumit unghi (panta limită) răspunsul muscular nu se mai obține datorită instalării unui proces de acomodare. Cea mai redusă bruschețe a unui curent cu intensitate reobazică exprimată prin constanta de timp a acestuia care mai produce excitarea țesutului poartă numele de prag de climaliza.

Deci, în condițiile în care durata de pasaj a curentului și intensitatea sa rămân invariabile, eficacitatea unei stimulări la închiderea circuitului depinde de rapiditatea cu care curentul de la valoarea zero atinge intensitatea reobazică.

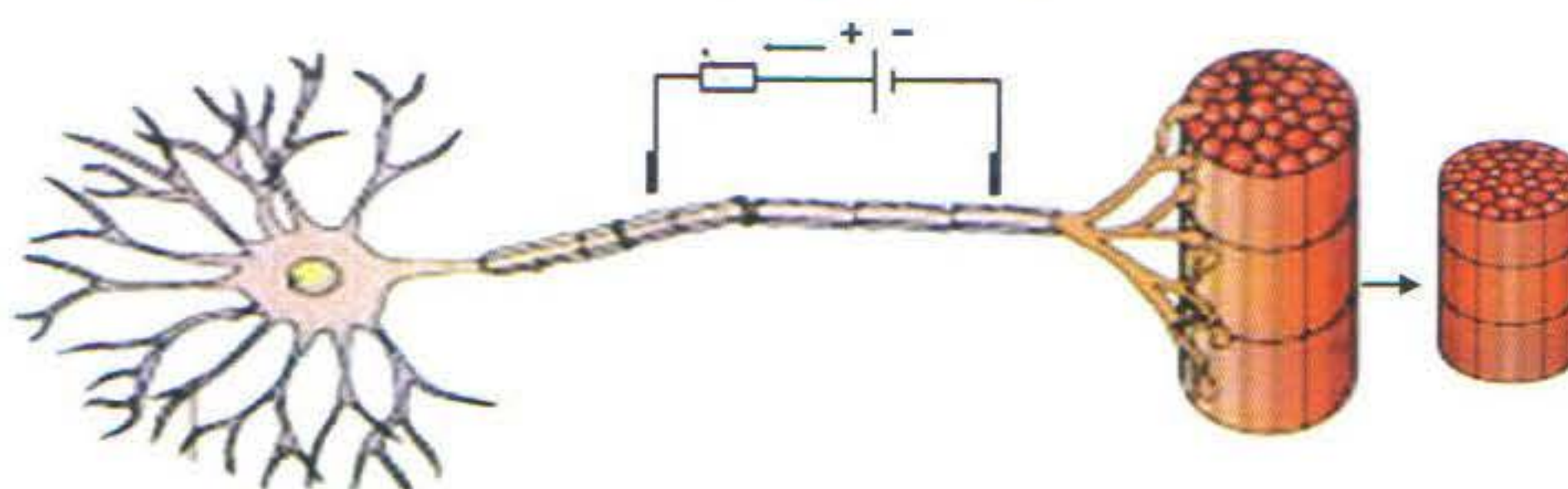


Acțiunea polară a curentului galvanic

Procesul de excitare a unei fibre nervoase sau a nervului are loc la nivelul catodului (electrodul negativ).

Evidențierea procesului ⇒ experimental

- se utilizează un preparat neuromuscular de broască (nervul sciatic și mușchiul gastrocnemian).
- se utilizează un circuit de curent continuu
- se plasează cei doi electrozi la oarecare distanță pe nervul sciatic
- se folosește un curent rectangular cu valoare supraliminară
- se închide circuitul și se obține reacția de răspuns a mușchiului gastrocnemian



Aplicarea unui curent stimulant prin intermediul celor doi electrozi plasați la o anumită distanță unul față de celălalt (atât fibrele nervoase cât și mediul exterior fiind bune conductoare), în momentul închiderii circuitului sarcinile electrice se vor deplasa astfel:

- o parte a sarcinilor vor trece de la anod spre catod prin intermediul soluției din mediul ce înconjoară fibra nervoasă (zonă cu rezistență scăzută);
- o anumită proporție din curent trece prin membrană la nivelul anodului, apoi prin axoplasmă și va ieși în afară la nivelul și în apropierea catodului.
- afluxul de sarcini pozitive va neutraliza o parte din sarcinile negative intracelulare în dreptul catodului modificând potențialul membranal.
- dacă aceste modificări ating pragul critic se produc modificări de permeabilitate membranală generatoare de potențial de acțiune (excitație celulară).

- Excitația se produce astfel la închiderea circuitului la nivelul catodului, iar la întreruperea circuitului la anod.

Concluzie:

- la închiderea circuitului, în zona catodului se realizează depolarizarea membranei excitabile, iar în momentul întreruperii circuitului, sarcinile negative se deplasează brusc în regiunea anodului producând la acest nivel depolarizarea.

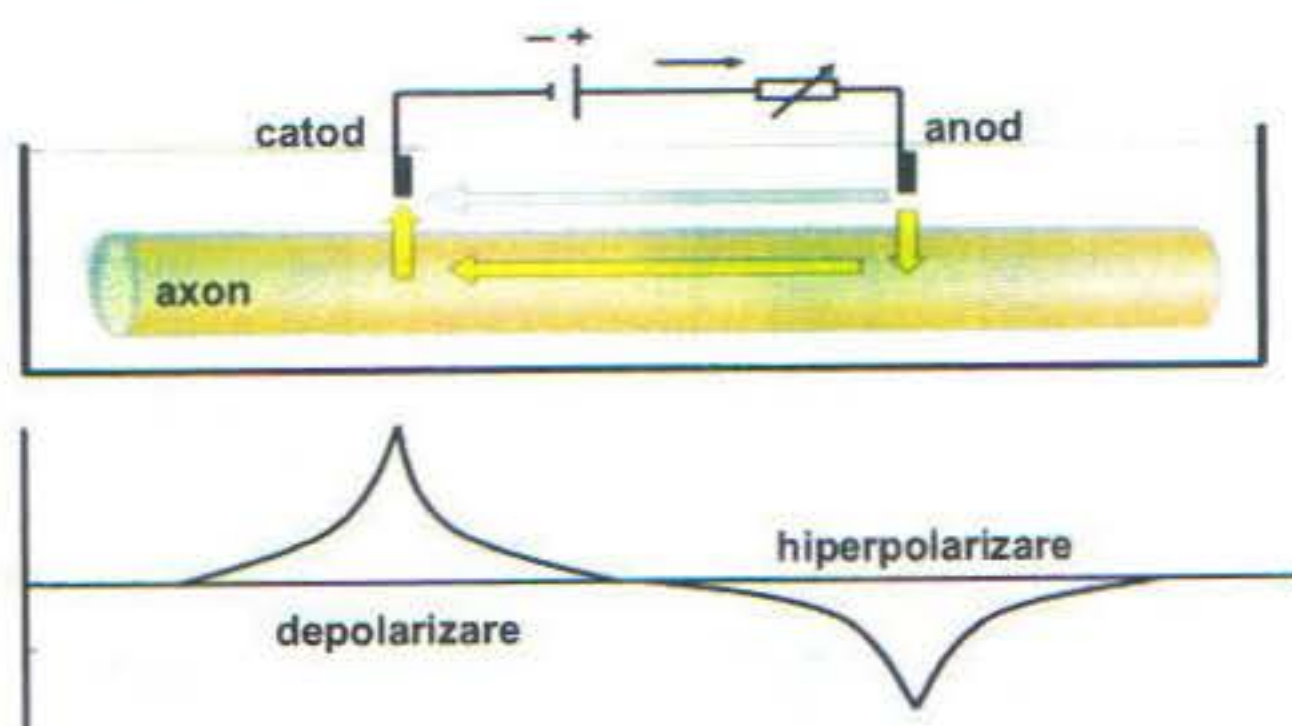
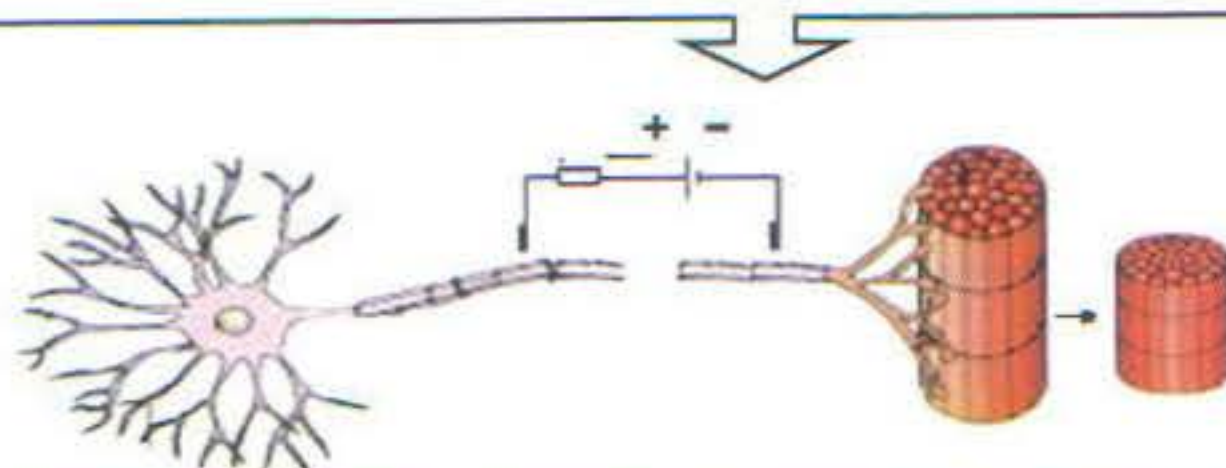


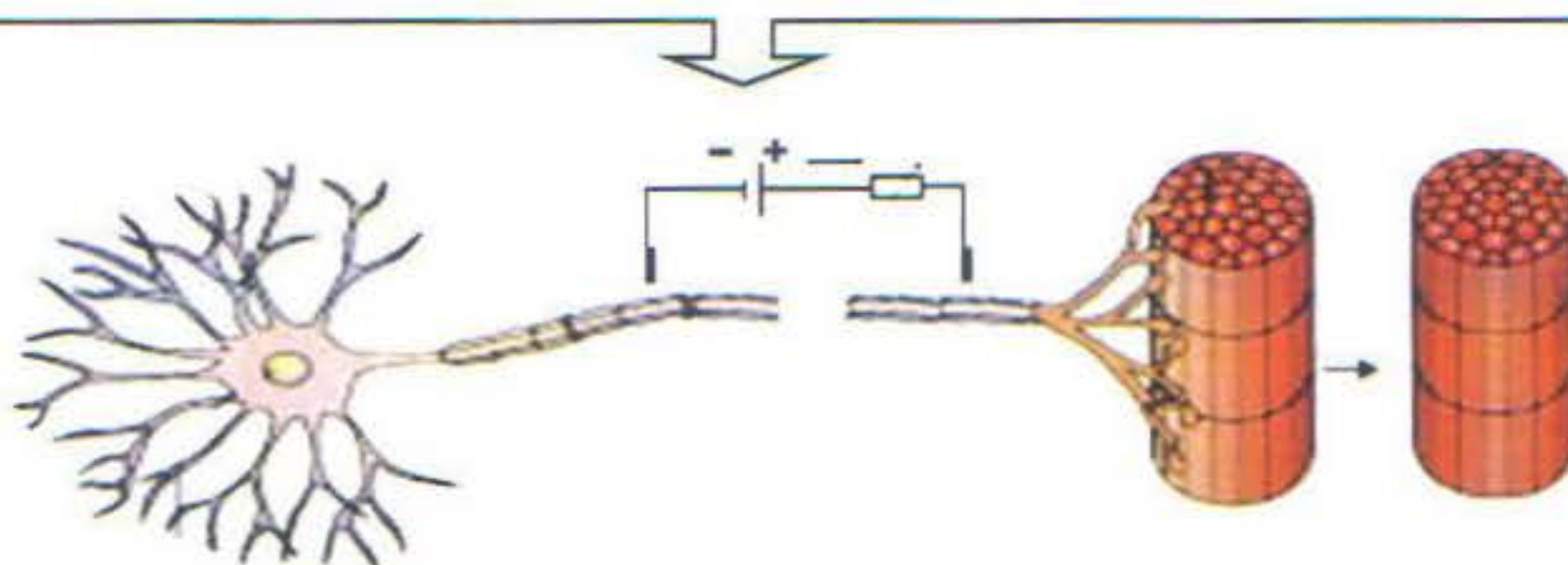
Figura . Producerea excitației în funcție de locul de aplicare al electrodului

Experimental

- se provoacă o leziune a nervului între cei doi electrozi
- se închide din nou circuitul.
- dacă electrodul negativ (catodul) se află între zona lezată și mușchi se obține contracția mușchiului la închiderea circuitului



- dacă se inversează poziția electrozilor astfel încât anodul să fie plasat între zona lezată și mușchi nu se obțin contracții la închiderea circuitului chiar în condițiile utilizării unor intensități foarte mari ale stimulului



Modificările produse la nivelul anodului în momentul întreruperii circuitului sunt de mai mică amploare decât cele petrecute la nivelul catodului în momentul închiderii circuitului. De aceea, un excitant cu valoare prag nu produce excitarea neuronului decât la închiderea circuitului, iar un excitant supraliminar determină excitare atât la închiderea cât și la deschiderea circuitului. Brunner a stabilit formula electrodiagnostică care evidențiază răspunsul diferențiat în raport cu polaritatea și cu momentul de închidere și deschidere a circuitului excitant.

$$-I < +I < +D < -D$$

Electrotonusul fiziologic

Curentul continuu produce deci excitație la închiderea și deschiderea circuitului când are valoare supraliminară.

Dacă se aplică pe nerv (fibră nervoasă) un stimul electric cu intensitatea subliminară nu se generează potențial de acțiune ci modificări locale ale potențialului membranal. Aceste modificări se răspândesc pe o anumită distanță de-a lungul nervului, de ambele părți ale electrodului, și sunt cunoscute sub numele de electrotonus.

Electrotonusul definește modificările de excitabilitate care apar într-un nerv (fibră nervoasă) la nivelul celor doi electrozi în momentul închiderii și deschiderii unui circuit de curent continuu.

Utilizând un al doilea circuit de curent continuu și plasând la o anumită distanță cei doi electrozi pe un nerv, la aplicarea unui stimul cu valoare supraliminară vom constata următoarele modificări ale excitabilității la nivelul fiecărui electrod, la închiderea și deschiderea circuitului:

- la nivelul catodului (catelectrotonus)
 - la închiderea circuitului \Rightarrow creșterea excitabilității,
 - la deschidere (intreruperea circuitului) \Rightarrow scăderea excitabilității
- la nivelul anodului (anelectrotonus)
 - la închiderea circuitului \Rightarrow scăderea excitabilității și
 - la deschidere \Rightarrow creșterea excitabilității

Electrotonusul este un proces biofizic care se deosebește de potențialul de acțiune prin faptul că nu are perioadă refractară și nici derulare în timp similară acestuia.

- este rezultatul acțiunii curentului asupra stării de polarizare membranară
- se răspândește la distanță apreciabilă
- are consecințe funcționale importante
- se produce nu numai în fibra stimulată ci și la membrana elementelor vecine
- nu depinde decât de caracteristicile și proprietățile fizice ale țesutului din vecinătate
- se răspândește pasiv la anumite distanțe și a fost denumit "propagare electrotonică".

Fenomenul electrotonic depinde exclusiv de proprietățile fizice ale membranei care nu reacționează în mod activ la curentul care o traversează, apare până la un anumit nivel al intensității curentului, întrucât dacă se depășește această intensitate la nivelul catodului apare un nou fenomen cunoscut sub numele de "răspuns local".

Potențial de acțiune neuronal

În repaus valoarea potențialului membranar neuronal este foarte apropiată de valoarea potențialului de echilibru pentru ionul de potasiu ($E_m = E_{K^+}$), deoarece, în stare de repaus, permeabilitatea membranei pentru potasiu este mult mai mare decât cea pentru sodiu ($P_{K^+} \gg P_{Na^+}$).

Interacțiunea dintre neurilema și un stimul adecvat modifică conductanța membranei pentru Na^+ și K^+ generând un potențial de acțiune. Această modificare a permeabilității membranare are drept consecință traversarea de către ioni a membranei celulei nervoase prin trei tipuri de canale ionice (figura 2):

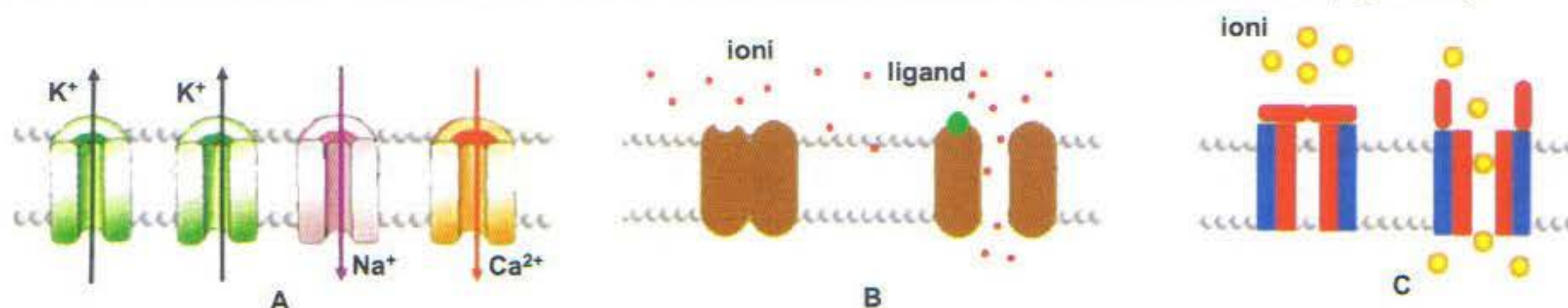


Figura 2. Canale ionice: A – libere, B- ligand dependente, C- voltaj dependente

- libere
- ligand-dependente
- voltaj-dependente

Canalele ionice "libere" sunt permanent deschise și sunt responsabile pentru influxul de Na^+ și pentru efluxul de K^+ când neuronul este în stare de repaus.

Canalele ionice "ligand-dependente" sînt direct sau indirect activate de cuplarea neuromediatorilor chimici cu receptorii membranari specifici. În acest tip de canal receptorul însuși formează o parte a canalului ionic sau poate fi cuplat cu canalul ionic prin intermediul unei proteine G sau chiar a unui mesager secund. Când mesagerul chimic (neuromediatorul) se cuplează cu receptorul său specific, canalele ionice asociate se deschid sau se închid permițând sau blocând fluxul ionic prin membrană.

Canalele ionice "voltaj-dependente" necesare pentru inițierea și propagarea potențialului de acțiune se găsesc predominant în segmentul inițial al axonului și în terminațiile axonale.

Proprietățile electrice ale membranei neuronale joacă roluri importante în deplasarea transmembranară a ionilor, în inițierea și conducerea potențialului de acțiune de-a lungul axonului și în integrarea informațiilor sosite la nivelul dendritelor și corpului celular.

Mișcarea transmembranară a ionilor se realizează în funcție de ușurința cu care ionii traversează membrana prin propriile canale și este o măsură a conductanței membranei. Cu cât conductanța este mai mare cu atât mai intens este fluxul ionilor.

Conductanța (g) membranară exprimă capacitatea acesteia de a permite trecerea particulelor prin ea și este inversul rezistenței (R).

Unitatea de măsură a conductanței membranare (sau a unui singur canal) se numește "siemens".

Pentru un canal ionic individual conductanța are o valoare constantă. Conductanța membranei celulei neuronale este suma tuturor conductanțelor canalelor ionice individuale.

O altă proprietate electrică a membranei neuronale care influențează deplasarea ionilor este "capacitanța membranară" (C_m). Capacitanța membranară exprimă abilitatea membranei de a depozita o sarcină electrică și are ca unitate de măsură "farad"-ul (F). Factorii care influențează mărimea sarcinii pe care o membrană o poate stoca sînt:

- aria suprafeței membranare (cu cât aria este mai mare cu atât capacitatea de depozitare este mai mare)
- diametrul (fibrele cu diametru mare pot stoca mai multe sarcini decît fibrele de aceeași lungime dar cu diametru mai mic)

Capacitanța membranară joacă un rol important în integrarea informațiilor primite. Principalul element care intervine în realizarea atât a depolarizării cît și a repolarizării membranei neuronale în timpul potențialului de acțiune este canalul de sodiu voltaj-dependent.

Canalele de potasiu voltaj-dependente de asemenea joacă un rol important în unele fibre nervoase pentru repolarizarea rapidă a membranei. Aceste canale ionice voltaj-dependente sunt de asemenea și canalele de scurgere $\text{Na}^+ - \text{K}^+$.

Modificările conductanței canalelor voltaj-dependente de Na^+ și K^+ sunt responsabile pentru generarea potențialului de acțiune. Fazele de depolarizare și repolarizare ale potențialului de acțiune pot fi de asemenea explicate prin modificări relative în conductanța membranară (permeabilitate) pentru Na^+ și K^+ .

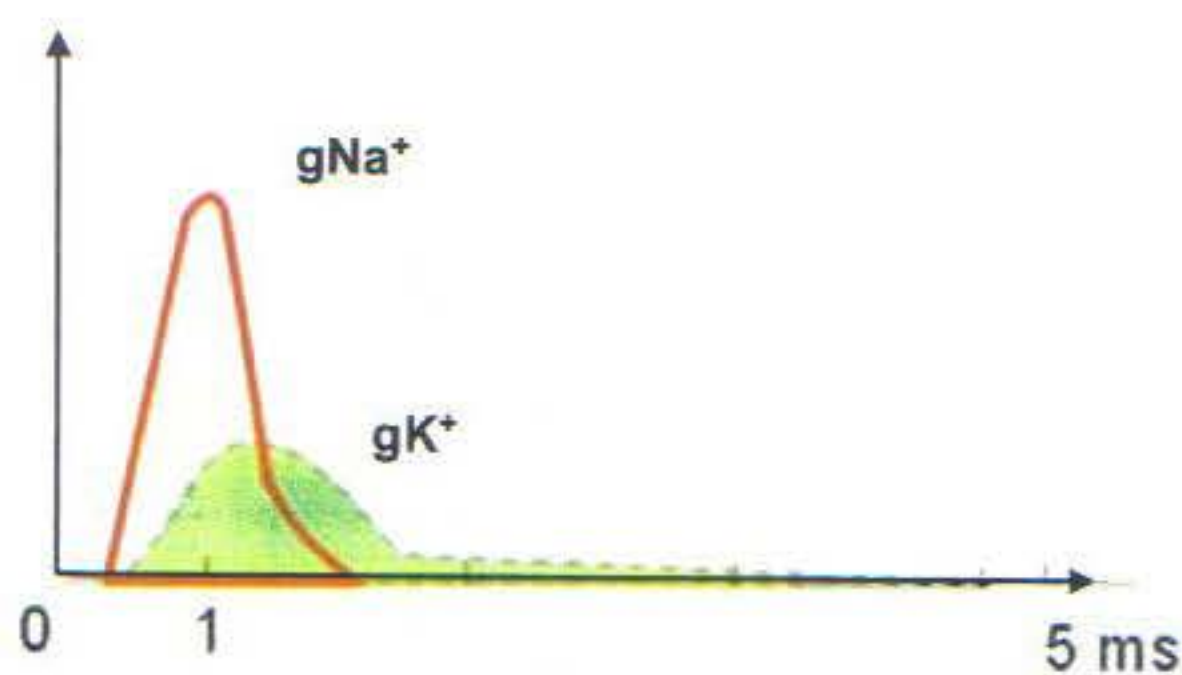


Figura 3. conductanța membranară pentru Na^+ și K^+

În timpul fazei de creștere a potențialului de acțiune membrana celulei nervoase devine mai permeabilă la Na^+ ; în consecință potențialul membranar începe să se apropie de potențialul de echilibru pentru Na^+ ($E_m \Rightarrow E_{\text{Na}^+}$). Dar înainte ca potențialul membranar să atingă echilibrul pentru Na^+ , permeabilitatea pentru Na^+ începe să scadă și cea pentru K^+ să crească. Această schimbare în conductanța membranară apropie din nou potențialul membranar de potențialul de echilibru pentru K^+ (E_{K^+}), determinând repolarizarea membranei.

Evoluția potențialului de acțiune poate fi interpretată în termenii variațiilor fluxurilor ionice prin canale selective. Aceste canale sunt închise când neuronul este în repaus. În timp ce membrana se depolarizează, canalele voltaj-dependente încep să se deschidă. Unele canale rapide de Na^+ își deschid repede poarta de activare la o anumită valoare a potențialului membranal și permit ionilor de Na^+ să pătrundă în celulă. Influxul masiv al ionilor de sodiu încărcă pozitiv determină depolarizarea progresivă a membranei. Interiorul celulei devine pozitiv iar potențialul membranal trece în domeniul valorilor pozitive, adică se inversează starea cunoscută sub numele de "overshoot". În stadiul inițial al potențialului de acțiune sunt deschise mai multe canale de Na^+ decât de K^+ . Această creștere a permeabilității pentru Na^+ comparată cu cea pentru K^+ determină potențialul membranal să se deplaseze spre potențialul de echilibru pentru Na^+ .

La nivelul vârfului unde potențialul de acțiune conductanța pentru Na^+ începe să scadă ca urmare a închiderii porților de inactivare. De asemenea, multe canale de K^+ se deschid lent permițând ionilor de K^+ încărcăți pozitiv să părăsească neuronul.

Efectul obținut prin inactivarea canalelor de Na^+ și deschiderea canalelor suplimentare de K^+ este repolarizarea membranei.

Deoarece membrana continuă să se repolarizeze potențialul de membrană devine mai negativ decât valoarea sa de repaus. Această hiperpolarizare este, în parte, rezultatul menținerii deschise a canalelor de K^+ , care permite un eflux continuu de ioni de K^+ . O altă observație despre hiperpolarizarea membranei ar fi că permeabilitatea membranei pentru K^+ este mai mare decât atunci când neuronul este în repaus.

Comparând evoluția în timp a potențialului de acțiune și a modificărilor conductanței membranare, rezultă următoarele:

- depolarizarea și faza de creștere a potențialului de acțiune pot fi atribuite creșterii conductanței pentru ionul de sodiu
- faza de repolarizare este determinată atât de scăderea conductanței pentru sodiu cât și de creșterea conductanței pentru potasiu
- faza de hiperpolarizare este datorată creșterii susținute a conductanței pentru potasiu

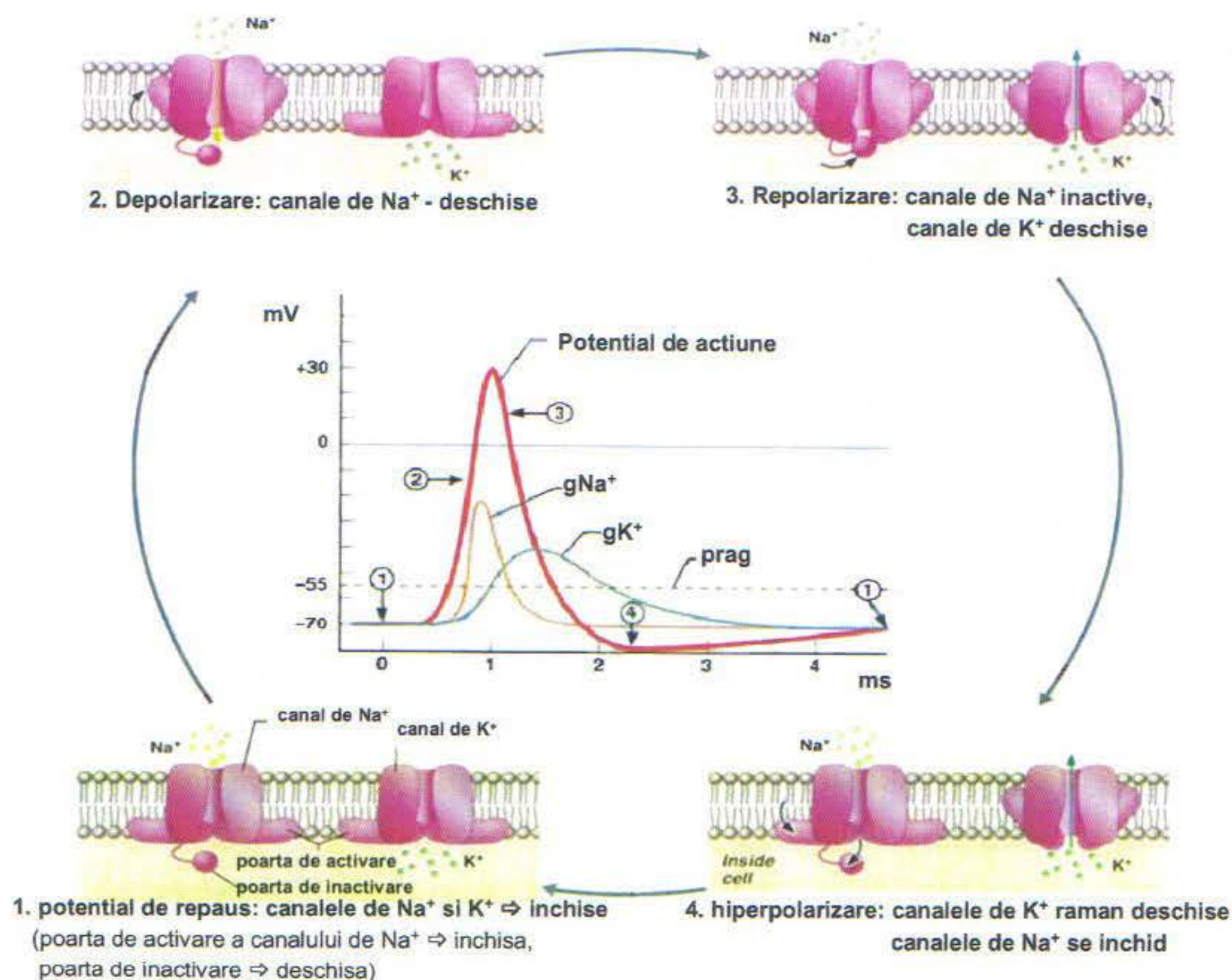


Figura 4. Evoluția în timp a potențialului de acțiune și a modificărilor conductanței membranare.

Segmentul inițial al axonului este zona "trigger" care generează potențialul de acțiune. Membrana segmentului inițial conține o mare densitate de canale de sodiu și potasiu voltaj-dependente. Când membrana segmentului inițial începe să se depolarizeze, o parte din canalele de sodiu voltaj-dependente sînt deschise, permițînd influxul ionilor de sodiu. Influxul acestor ioni încărcăți pozitiv continuă să depolarizeze membrana, conducînd la deschiderea altor canale de sodiu voltaj-dependente. Acest ciclu (depolarizarea membranei - activarea canalelor de sodiu - influxul ionilor de sodiu - depolarizarea membranei) este un exemplu de feedback pozitiv fiziologic care are ca rezultat activarea explozivă a numeroase canale de sodiu cînd pragul de excitație este atins (proces regenerativ).

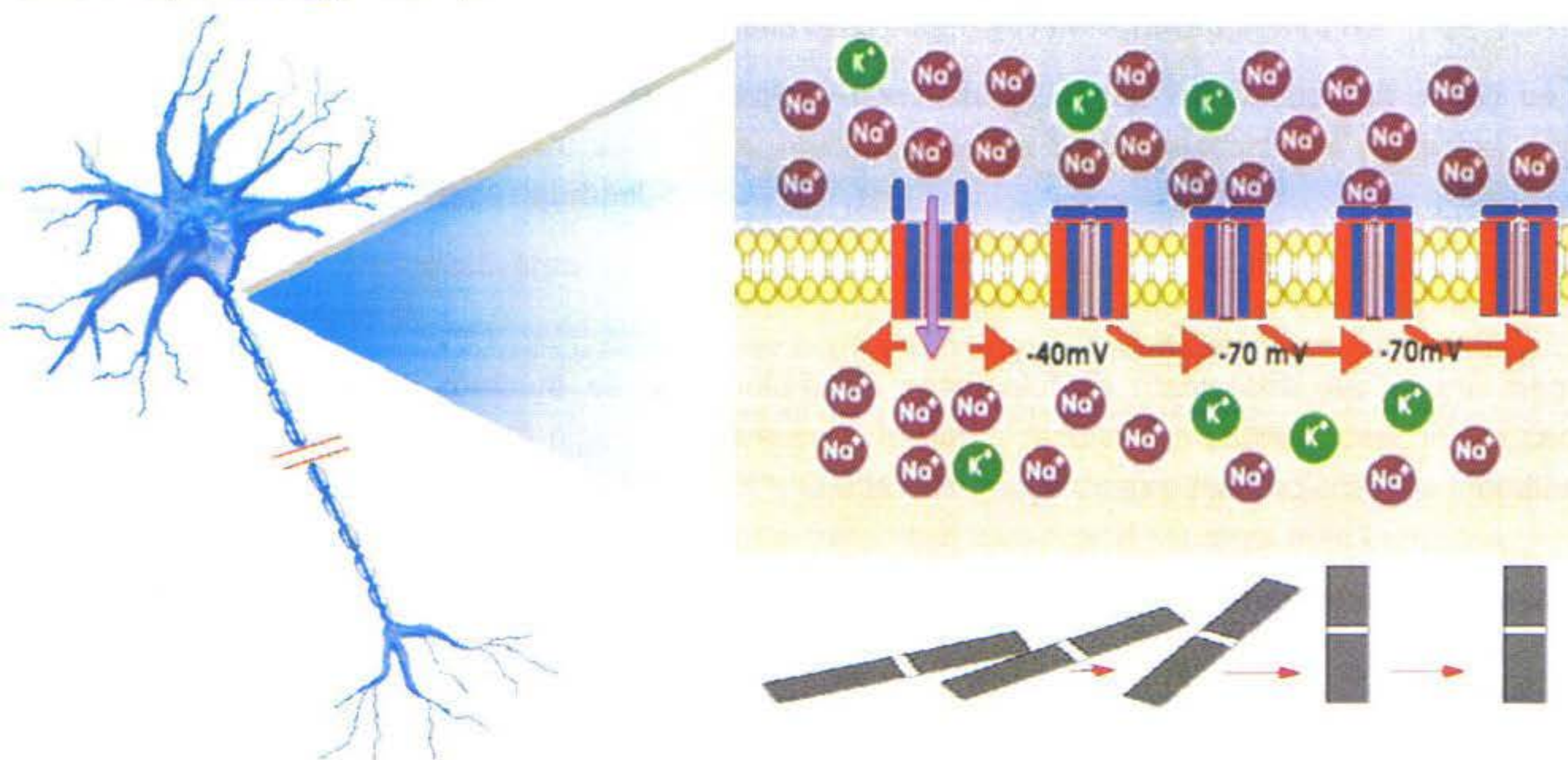


Figura 5. Generarea potențialului de acțiune la nivelul conului de emergență al neuronului

Dacă depolarizarea segmentului inițial al axonului nu atinge valoarea prag, înseamnă că nu sînt activate suficiente canale de sodiu care să inițieze procesul regenerativ. Așadar, inițierea potențialului de acțiune este în consecință un proces "tot sau nimic".

Potențialul de acțiune nu va fi generat înainte ca potențialul membranar să crească suficient în vederea inițierii procesului regenerativ. De obicei, este necesară o creștere bruscă a potențialului membranar - o trecere bruscă a potențialului membranar (într-o fibră nervoasă mare) de la -90mV la aproximativ -65mV. Această valoare a potențialului membranar (-65mV) va determina dezvoltarea explozivă a potențialului de acțiune și reprezintă "pragul de excitație".

Dacă potențialul membranar crește foarte lent (mai multe milisecunde în loc de o fracțiune de milisecundă) barierele de inactivare lente ale canalelor de sodiu vor avea timp să se închidă în același timp cu deschiderea barierei de activare ale altor canale. Deschiderea consecutivă a barierei de activare a acestor canale, nu va fi la fel de efectivă în creșterea fluxului de ionilor de sodiu ca în mod normal. Această situație apare deoarece numeroase bariere de inactivare vor fi deja închise. Prin urmare, o creștere lentă a potențialului membranar intern al neuronului poate avea ca efect:

- fie creșterea pragului de excitație peste valoarea necesară care în mod normal ar declanșa potențialul de acțiune
- fie blocarea, uneori completă, a declanșării potențialului de acțiune chiar cu o creștere a voltajului spre zero sau chiar la valori pozitive.

Acest fenomen se numește **acomodarea membranei la stimuli**.

Rolul altor ioni în timpul potențialului de acțiune

Pentru generarea potențialului de acțiune mișcările transmembranare ale ionilor de sodiu și potasiu sunt rapide și capitale, dar și alte specii ionice sunt implicate în derularea activării neuronale

Astfel unii anioni mari prezenți în interiorul neuronului (molecule proteice, numeroși fosfați organici, compuși sulfat, etc.) nu pot trece prin canalele membranare. Deoarece aceștia nu pot părăsi spațiul intracelular, orice deficit al cationilor în interiorul celulei are ca rezultat un exces de macroanioni nepermeanți. Aceasta stare este responsabilă pentru încărcarea negativă a interiorului celulei nervoase. De asemenea ionii de calciu joacă un rol important în diferitele faze ale potențialului de acțiune. Este cunoscut faptul că membranele majorității celulelor din organism dețin o pompă de calciu similară celei de sodiu. Aceasta pompează ionii de calciu din celulă în exteriorul acesteia determinând un gradient al ionului de calciu de aproape 10.000 (concentrație intracelulară de 10^{-7}M / concentrație extracelulară de 10^{-3}M).

În membranele celulare există canale de calciu voltaj-dependente. Aceste canale sunt permeabile atât pentru Ca^{2+} cât și pentru Na^{+} (când sunt deschise, ambii ioni, Na^{+} și Ca^{2+} , pătrund în neuron). De aceea, aceste canale sunt frecvent numite canale de $\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^{+}$. Canalele de $\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^{+}$ se activează foarte lent, necesitând un timp de 10-20 de ori mai lung decât pentru activarea canalelor normale de Na^{+} . Din această cauză, ele sunt denumite și "canale lente" în contrast cu canalele de Na^{+} normale denumite "canale rapide".

Concentrația ionilor de calciu din exteriorul neuronului are un efect important asupra nivelului voltajului la care canalele de Na^{+} devin active. Când există un deficit al ionilor de Ca^{2+} , canalele de sodiu pot fi activate printr-o foarte mică creștere a potențialului membranar peste nivelul potențialului normal de repaus. Deci, neuronul devine hiperexcitabil, fiind mai probabilă descărcarea repetitivă fără nici o provocare decât menținerea stării de repaus. Reciproc, o creștere a concentrației ionilor de calciu peste limita normală scade excitabilitatea neuronului.

Mecanismul cel mai probabil prin care ionii de Ca^{2+} afectează canalele de Na^{+} ar consta în faptul că aceștia se leagă de suprafața exterioară a moleculei proteinei-canal de Na^{+} . Sarcina pozitivă a ionului de Ca^{2+} modifică statusul electric al însăși proteinei-canal, modificând condițiile de transconformare.

Ionii de Cl^{-} pot traversa membrana celulară în stare de repaus în același mod în care o traversează și mici cantități de Na^{+} și K^{+} , însă potențialul de -90 mV din interiorul fibrei nervoase în repaus respinge majoritatea ionilor de Cl^{-} din celulă. În timpul potențialului de acțiune, mici cantități de Cl^{-} difuzează în celula nervoasă datorită pierderii temporare a electronegativității. Această mișcare a ionilor de Cl^{-} prin membrana celulei nervoase contribuie la procesul inițial al repolarizării.

Inregistrarea electrofiziologică a procesului de activare neuronală

Există mai multe posibilități electrofiziologice de urmărire a procesului de activare neuronală :

- înregistrarea potențialului de scurtcircuitare (voltage clamp)
- înregistrarea cu electrozi intracelulari sau extracelulari etc.

Cel mai fidel mijloc rămâne totuși folosirea de microelectrozi în derivație unipolară care permite înregistrarea în detaliu a tuturor variațiilor de potențial din interiorul neuronului în cursul procesului de activare și repolarizare.

În condițiile în care înregistrarea se face cu viteză mică și pe o perioadă de mai multe secunde se deosebesc următoarele etape. (figura 6)

Perioada de latentă care reprezintă timpul scurs din momentul acțiunii stimulului și începutul potențialului de acțiune. În această perioadă, care pentru majoritatea neuronilor are o valoare de 0,1 ms potențialul de membrana se reduce progresiv de la valoarea de repaus până atinge pragul de excitație.

Depolarizarea rapidă durează 1 ms. În acest interval de timp datorită deschiderii progresive prin proces de feedback pozitiv a canalelor de Na^{+} rapide voltaj dependente, potențialul membranar se deplasează de la valoarea "critică" (prag de excitație) în domeniul valorilor pozitive (overshoot) pentru a atinge o valoare maximă de aproximativ 100-120 mV când canalele de Na^{+} se închid.

Repolarizarea rapida incepe din momentul in care potentialul de actiune a atins valoarea maxima si dureaza aproximativ 0,4 ms. Aceasta faza incepe la nivelul neuronului dupa aproximativ 1 ms de la declansarea potentialului de actiune, este rezultatul difuziei intracitoplasmaticice a ionului de Na^+ din apropierea fetei interne a membranei celulare, dar mai ales a cresterii pana la de 40 de ori fata de perioada precedenta a conductantei membranare pentru ionul de potasiu. Iesirea rapida a K^+ din celula datorita gradientului de concentratie si diminuarea concentratiei de Na^+ imprima repolarizarii initiale o panta abrupta motiv pentru care potentialul de actiune neuronal este cunoscut si sub numele de "spike" potential (potential de varf)

Uneori, spre final, potențialul de vîrf întîrzie pentru cîteva milisecunde în evoluția sa spre valoarea de repaus. Aceasta particularitate este foarte probabil să apară după serii de potențiale de acțiune rapid repetate și poartă numele de **"post-potențial negativ"**. Este considerat a fi, cel puțin parțial, rezultatul acumulării ionilor de K^+ în imediata apropiere a feței externe a membranei celulare, dar si a excesului extracelular de Na^+ ; ca urmare, de partea cealaltă a membranei, concentrația potasiului este mai mică decît în mod normal, împiedicînd totala revenire a potențialului membranal la valoarea normală de repaus pentru citeva milisecunde.

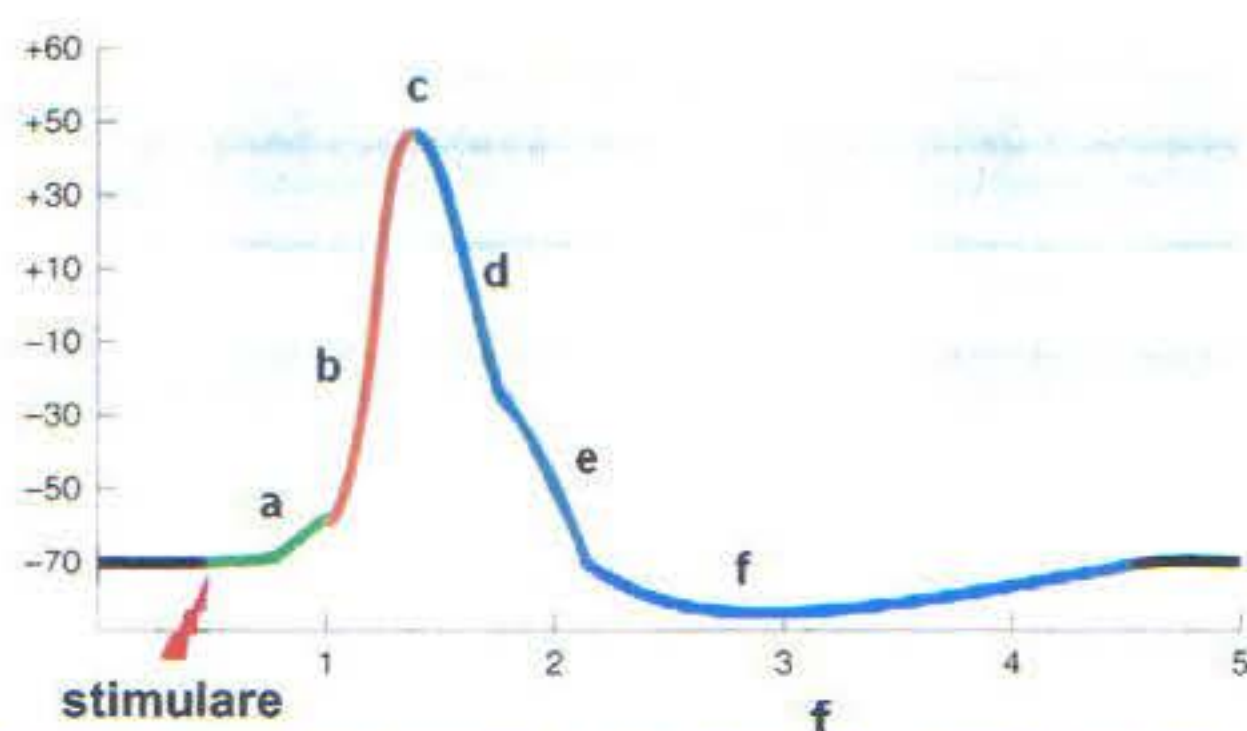


Figura 6. Fazele potentialului de actiune neuronal (a - perioada de latenta, b - depolarizare, c - "spike" potential, d - repolarizare rapida, e - PPN, f - PPP)

Dupa ce parcurge o perioada de postpotential negativ potentialul membranal atinge tranzitoriu nivelul sau de repaus, pentru ca ulterior sa devina usor negativ (1-2% din valoarea potentialului de actiune) pentru o durata de aproximativ de 50 ms pana la cateva secunde). Aceasta perioada numita **postpotential pozitiv (PPP)** este in prima parte rezultatul permeabilitatii excesive pentru ionii de K^+ de la sfarsitul "spike" - potentialului pentru ca ulterior sa fie prelungita in principal de pompajul electrogenic spre exterior a excesului de Na^+ . In acest mod se realizeaza in neuron un deficit tranzitoriu de sarcini pozitive care confera membranei starea de hiperpolarizare. Interventia fenomenelor de transport activ din aceasta perioada cu rol de restabilire a starii de echilibru din cursul repausului neuronal este probabil este probata de:

- disparitia PPP daca se blocheaza transport activ
- cresterea consumului energetic si a cantitatii de caldura din cursul acestei perioade

Variatii ale excitabilitatii neuronului in cursul derularii potentialului de actiune

Dezvoltarea unui potential de actiune la nivelul unui neuron, fiind rezultatul unor procese fizio-chimice membranare si citoplasmice induce o serie de modificari ale axcitabilitatii acestuia astfel incat impactul cu un nou stimul il face sa se comporte in mod particular. In aceste circumstante daca asupra neuronului actionam un numar de stimuli si daca stimulul urmator survine in timpul perioadei de latenta a precedentei activari membrana neuronală devine mai excitabila. Acest proces se realizeaza intrucat in timpul perioadei de latenta are loc deschiderea progresiva a unor canale de Na^+ dimpotriva daca urmatorul stimul actioneaza apare in timpul depolarizari rapide neuronul nu poate sa raspunda si la aceasta intrucat toate canalele voltaj dependente rapide de Na^+ sunt deschise. In acest interval de timp neuronul este inexcitabil, el gasindu-se in perioada **refractara absoluta**. In timpul repolarizari rapide membrana neuronului ar putea raspunde inca la stimuli foarte puternici (nefiziologici) intrucat permeabilitatea ei pentru ionii de sodiu este in curs de revenire catre valoarea sa de repaus. Pentru acest motiv acest interval de timp este cunoscut sub numele de perioada **refractare relativa**.

Durata perioadei refractare relative si absolute variaza de la un neuron la altul si pentru acelasi tip de neuron de la o specie la alta. In timpul perioadei refractare absolute neuronul este complet refractar la un nou stimul in sensul ca el nu poate genera un potential de actiune indiferent de intensitatea stimulului .Perioada refractara relativa se caracterizeaza printr-o inactivare partiala a mecanismului de transport a sodiului de aceea in acest interval de timp sub actiunea stimulului o anumita cantitate de Na^+ poate sa patrunda in celule in timp ce in cursul perioadei refractare absolute ionul de sodiu nu mai poate sa intre in celula .

Intervalul de postpotential negativ se caracterizeaza printr-o stare de hiperexcitabilitate ca urmare a faptului ca toate canalele de Na^+ sunt inchise iar remanenta proceselor metabolice repolarizante mentin o anumita perioada de timp potentialul membranal la valori apropiate pragului critic .In aceste circumstante stimuli cu intensitate inferioara prgului vor reduce potentialul membranal la valoarea critica generandu-se astfel un potential de actiune .

In cursul perioadei de potential pozitiv neuronul este mai putin excitabil .Hiperexcitabilitatea din acest interval de timp este rezultatul hiperpolarizari membranare din aceasta perioada astfel incat pentru a se atinge pragul critic este necesar ca stimulul sa aiba o valoare superioara pragului.

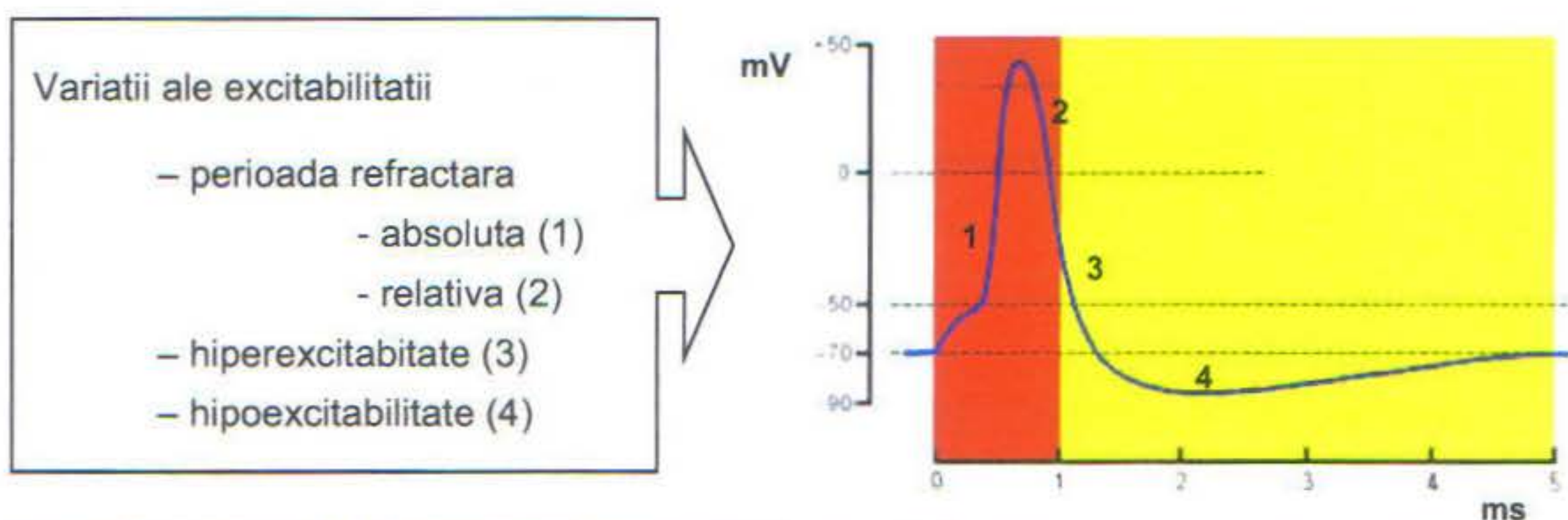


Figura 7. Variatii ale excitabilitatii neuronului in cursul derularii potentialului de actiune

Conductibilitatea neuronului

Potențialul de acțiune apare ca un spot la nivelul neurilemei. Oriunde ar fi generat de-a lungul membranei neuronului, el produce modificări ale permeabilității membranei în zonele imediat adiacente. Fiind o membrană excitabilă aceste modificări de permeabilitate generează fluxuri ionice depolarizante și în acest mod se produce propagarea impulsului nervos.

Eficacitatea unui potențial de acțiune este maximă atunci când acesta este generat la nivelul segmentului inițial al axonului (zonă cu densitate mare de canale rapide de Na^+ voltaj - dependente) întrucât se propagă de-a lungul acestuia până la terminațiile sale fără nici o scădere în amplitudine (conducere nedecrementală).

Mecanismul propagării potențialului de acțiune poate fi ilustrat la nivelul unei fibre nervoase (axon) nemielinizată (figura 8).

Se pornește de la constatarea că orice prelungire neuronală fiind parte integrantă a neuronului are în repaus membrana polarizată (încărcată pozitiv pe fața externă și negativ pe cea internă). În momentul în care o anumită zonă, spre exemplu porțiunea din mijloc a fibrei este excitată, pe o anumită lungime a membranei se produce inversarea potențialului membranal ca urmare a creșterii brutale a permeabilității pentru ionii de Na^+ . Zona respectivă se întinde de-a lungul a 16 – 60 nm în funcție de particularitățile morfofuncționale ale fibrei nervoase, poartă numele de "lungime de undă" și devine electropozitivă (+ 40 mV) în timp ce zonele din imediata vecinătate (câteva zecimi de milimetri) potențialul are valoarea celui din stare de repaus (- 80 mV). Ca urmare a acestei mari diferențe de potențial (" + 40" → " - 80 mV") la distanțe foarte mici, ionii de Na^+ pătrunși în regiunea excitată migrează spre zona polarizată care se află în situația de repaus și unde potențialul este de " - 80 mV". Această migrare a ionilor de Na^+ determină depolarizarea acestor zone adiacente. În momentul în care în zonele adiacente ale axolemei excitate se atinge valoarea prag a potențialului membranal se inițiază un nou potențial de acțiune ș.a.m.d.

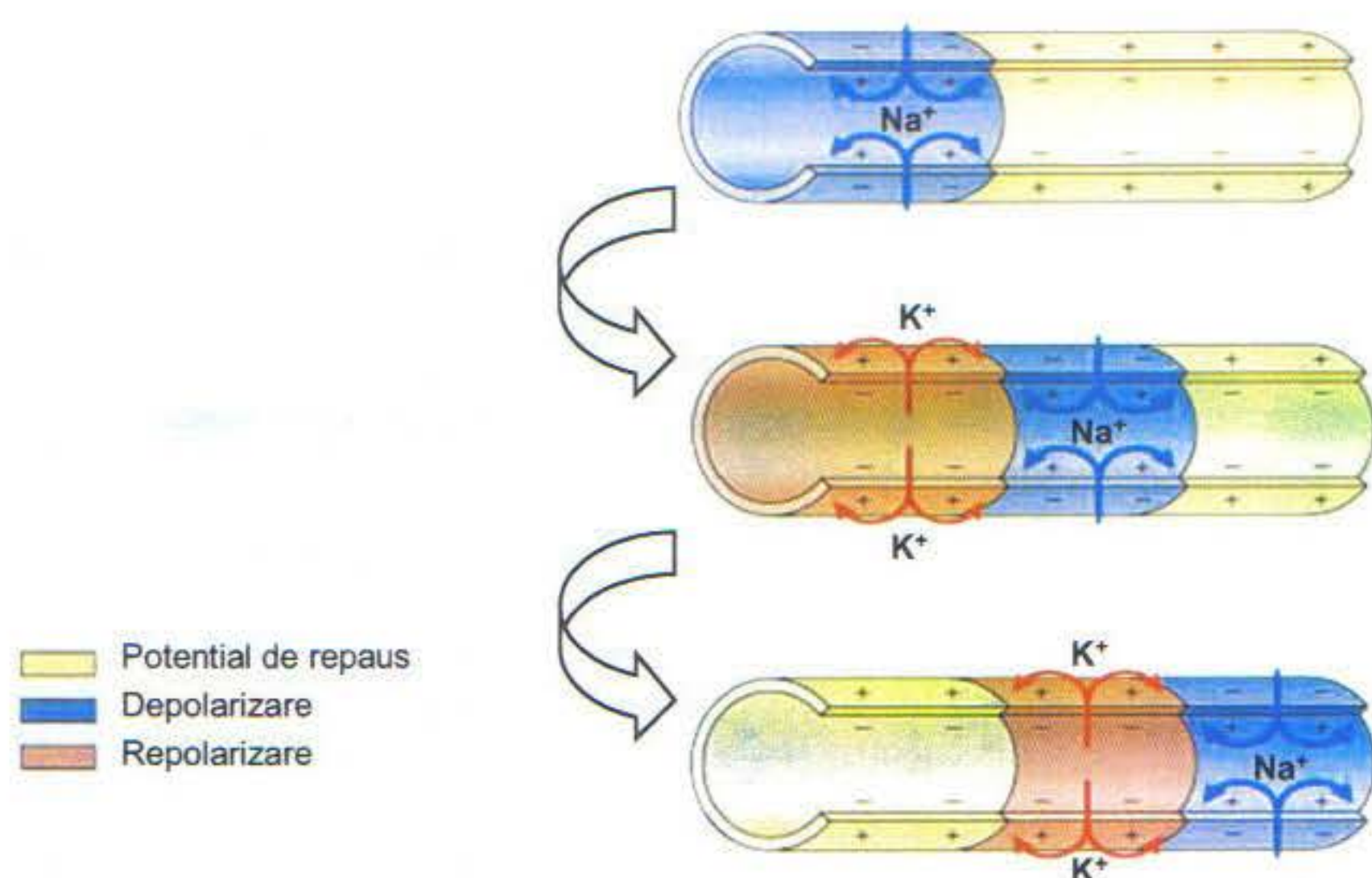


Figura 8. Conducerea influxului nervos în fibrele nervoase nemielinizate (The McGraw-Hill Companies, Inc)

Procese similare se desfășoară și la exteriorul membranei între zonele electronegative realizate de către procesul de excitație și zonele adiacente rămase în repaus (electropozitive). În acest mod se creează un “circuit local” al curentului circulant între ariile depolarizate ale membranei și cei câțiva milimetri ai ariilor membranare adiacente aflate în repaus (**curenți locali Hermann**). Curenții Hermann se dezvoltă deci datorită atracției cationilor din zonele polarizate în zona excitată. În același timp prin intervenția mecanismelor de repolarizare în zona excitată se restabilește starea de repaus (potențial de repaus) în timp ce zone din ce în ce mai îndepărtate sunt activate prin transmiterea din aproape în aproape a procesului de excitație. Propagarea depolarizării la nivelul axonului este cunoscută sub numele de “impuls nervos” sau “influx nervos” și se realizează în ambele direcții.

Conducerea impulsului nervos (potențialul de acțiune) în fibrele nervoase a fost comparată cu cea curentului electric într-un cablu electric (metalic). Spre deosebire însă de cablul electric, conducerea impulsului nervos este “nedecrementală” adică amplitudinea potențialului de acțiune nu se modifică (nu scade). Această proprietate a fibrei nervoase a fost interpretată ca a unui cablu electric în a cărui structură sunt inserați, practic continuu, amplificatori biologici reprezentați de variațiile de permeabilitate ionică a axolemei care stau la baza generării potențialului de acțiune.

Pentru a avea loc o propagare normală a impulsului nervos raportul dintre potențialul de acțiune și pragul de excitație, numit “factor de siguranță” trebuie să fie supraunitar.

De obicei, durata potențialului de acțiune este aproape aceeași în orice punct de-a lungul fibrei așa încât repolarizarea începe în zona din care s-a inițiat impulsul. Procesul de repolarizare astfel inițiat se propagă de-a lungul fibrei cuprinzând progresiv, la câteva zeci de milisecunde mai târziu, întreaga axolemă în aceeași direcție în care anterior se propagase depolarizarea.

În timpul propagării impulsului nervos de-a lungul fibrei nervoase scad diferențele de concentrație a ionilor de sodiu și potasiu între interiorul și exteriorul celulei. Efectul este aproape imperceptibil pentru un potențial de acțiune, dar devine din ce în ce mai amplu pe măsură ce numărul și mai ales frecvența pe unitatea de timp a potențialelor crește ajungându-se în situația în care unele potențiale de acțiune sunt blocate (labilitatea neuronului). Acest aspect funcțional (blocarea unor potențiale de acțiune) este necesar pentru restabilirea diferențelor de concentrație ale sodiului și potasiului. Procesul de “reîncărcare” (restabilirea diferențelor de concentrație) a fibrei nervoase este metabolic activ și se realizează de către pompa de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$. Pompa este stimulată de excesul de Na^+ de la nivelul feței interne a membranei celulare iar răspunsul acesteia este aproximativ proporțional cu puterea a treia a concentrației ionului de sodiu. De aceea procesul de “reîncărcare” a fibrei nervoase poate fi imediat activat în momentul în care diferențele de concentrație ale sodiului și potasiului de o parte și de alta a membranei încep să scadă.

Propagarea și viteza potențialului de acțiune în fibrele mielinizate

Celulele Schwann în sistemul nervos periferic și oligodendrocitele în sistemul nervos central se dispun în jurul axonilor formînd mielina. Mielina realizează straturi lipidice concentrice care izolează axonul și previne trecerea ionilor prin membrana axonală. Între segmentele mielinizate, ale axonului sînt nodurile Ranvier, unde poate fi generat potențialul de acțiune.

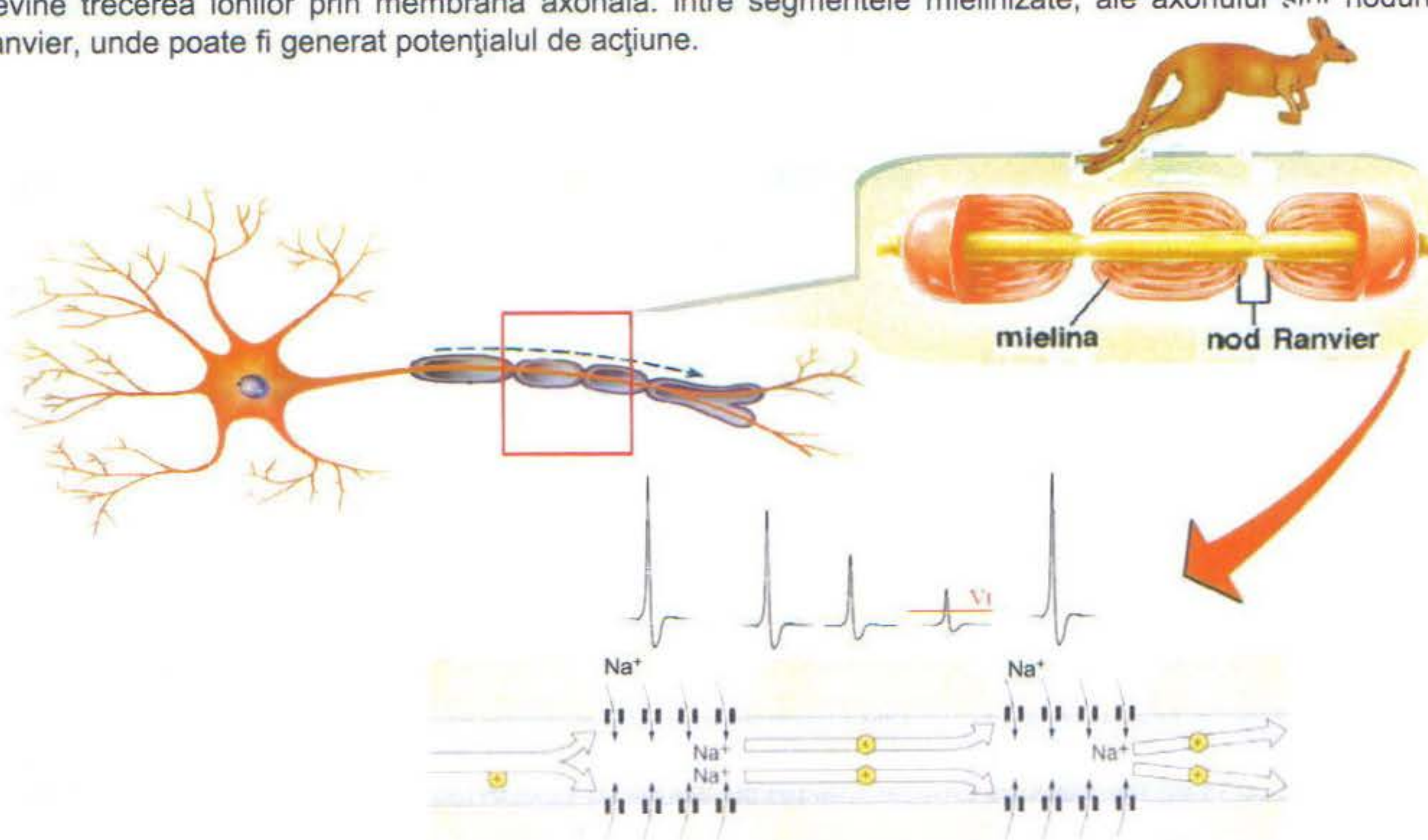


Figura 9. Conducerea influxului nervos în fibrele nervoase mielinizate (conducere saltatorie)

În cazul fibrelor nervoase amielinice canalele de Na^+ și K^+ sunt distribuite uniform de-a lungul întregului axon.

În axonii mielinizați, canalele de Na^+ voltaj-dependente sînt concentrate la nivelul nodurilor lui Ranvier, unde teaca de mielina este absentă. Cînd potențialul de acțiune este inițiat la nivelul porțiunii inițiale a axonului, influxul ionilor de Na^+ determină depolarizarea nodului Ranvier adiacent. Aceasta, în continuare, va determina depolarizarea nodului Ranvier următor cu apariția unui nou potențial de acțiune. Potențialele de acțiune sînt progresiv generate la nodurile Ranvier vecine (figura 9). Deci, în axonii mielinizați, potențialele de acțiune "sar" de la un nod la următorul, proces numit "conducere saltatorie". Acest proces are ca efect o viteză de conducere mai mare pentru axonii mielinizați decît pentru cei nemielinizați. Viteza de conducere a axonilor mielinizați variază în limite maxime între 3 și 120 m/sec, iar pentru axonii nemielinizați între 0,5 și 2 m/sec (fig. nr. 10).

Diametrul axonului influențează, de asemenea, viteza de conducere a potențialului de acțiune: axonii cu diametru mai mare conduc mai rapid potențialul de acțiune decît axonii cu diametru mai mic. Așa cum tuburile cu diametru mare permit un flux de apă mai mare, și axonii cu diametru mai mare au rezistența citoplasmei mai mică permițînd un mai mare flux de ioni. Această creștere a fluxului de ioni în citoplasmă determină depolarizarea unei părți mai întinse a axonului, scăzînd timpul necesar potențialului de acțiune pentru a călători de-a lungul axonului.

Potențialul de acțiune compus

Secționînd un trunchi nervos tipic putem observa cîteva arii secționate transversal și multe fibre subțiri situate între fibre mai groase. Fibrele mai groase sunt mielinizate, iar cele mai subțiri sunt nemielinizate.

Utilizăm electrozii stimulatori plasați la un capăt al nervului și cei de înregistrare la capătul celălalt și începînd stimularea gradată putem observa:

- la început nu apare potențial de acțiune deoarece stimulul este subliminar;
- crescînd intensitatea stimulului provocăm apariția unui mic biopotențial cînd pragul de excitație este atins.

Continuînd stimularea cu intensitate crescîndă, potențialul-evocat în nerv începe să crească în amplitudine, pînă la o valoare maximă. Acesta este răspunsul maximal evocat prin stimulare maximală.

Stimulii cu valoarea cuprinsă între pragul de excitație și excitația maximală sunt numiți supraliminari sau submaximali. Continuarea creșterii intensității stimulului peste cea necesară pentru producerea răspunsului maximal poate leza fibra nervoasă dar nu vor putea modifica amplitudinea potențialelor evocate.

Avem de răspuns la o întrebare privind acest tip de răspuns a unui trunchi nervos: cum se împacă răspunsul gradat obținut prin modificarea intensității stimulului cu legea "totul sau nimic" ?

Stimulând cu curenți slabi provocăm un răspuns prag (sau imediat deasupra pragului), rezultatul activării fibrelor celor mai excitabile din nerv - acelea care au cel mai jos prag de excitabilitate. Crescând intensitatea stimulului, acesta recrutează fibre cu excitabilitate mai mică (cu prag mai înalt). Fiecare treaptă de creștere a stimulului recrutează fibre care nu au fost activate anterior.

Evident, apariția răspunsului maximal indică stimularea tuturor fibrelor din nerv. Deci nu mai putem crește răspunsul prin creșterea intensității stimulului peste acest nivel.

Fiecare fibră din nerv răspunde cu un "spike"-potențial sau cu un potențial de acțiune de tipul "tot sau nimic", dar, deoarece impulsurile nervoase ating zona înregistrării, mai mult sau mai puțin în același timp, impulsurile se sumează. Aceasta reprezintă, simplificat, modul în care prezintă lucrurile sistemul de înregistrare.

Potențialul de acțiune astfel înregistrat se numește "potențial de acțiune compus".

Majoritatea nervilor sunt de tipul mixt: conțin fibre mielinizate de diferite diametre alături de un mare număr de fibre nemielinizate care pot fi clasificate astfel:

- A - fibre mielinizate somatice
- B - fibre mielinizate simpatice preganglionare
- C - fibre nemielinizate simpatice și somatice

Dacă stimulăm nervul cu șocuri relativ slabe putem obține un potențial compus provocat prin activarea tuturor fibrelor mielinizate. Acesta este potențialul fibrelor A.

Continuând să creștem intensitatea stimulului peste acest nivel putem coopta fibrele C nemielinizate, care au un prag mult mai înalt. De asemenea putem observa că potențialul fibrelor A nu este doar o simplă deflexiune ci este format din mai multe deflexiuni diferite (figura 10).

Componentele potențialului fibrelor A au fost numite α , β , γ , δ și ele corespund stimulării fibrelor mielinizate de diametre diferite și cu viteze de conducere diferite.

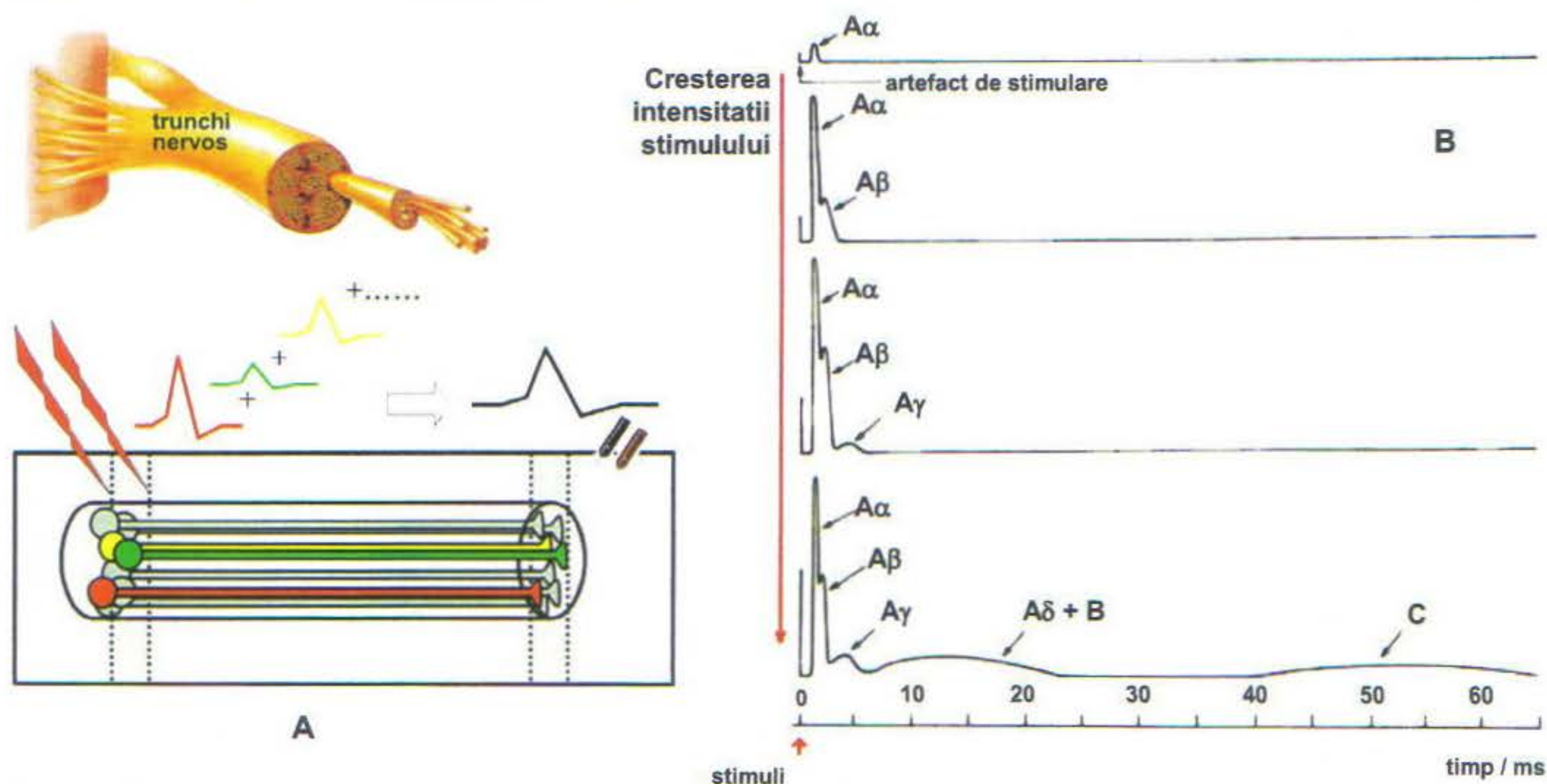


Figura 10. Stimularea unui trunchi nervos (A). Înregistrarea componentelor potențialului fibrelor nervoase (B)

Unda α produsă de fibrele A (cele mai rapide fibre) este cea mai apropiată de începutul stimulării (artefactul șocului, S) deoarece latența stimulării este cea mai mică.

Unda δ generată de fibrele cele mai subțiri este situată mai departe de începutul stimulării, deoarece ele conduc cu viteză mult mai mică.

Unda produsă de fibrele foarte subțiri C, care conduc cu viteză mult mai mică decât fibrele A este poziționată mai la distanță, pe axa timpului.

Experimentele histo - fiziologice au stabilit că viteza de conducere a fibrelor mielinizate ale mamiferelor este funcție de diametru, fiind un factor de corelație 5 pentru fibrele groase și 4 pentru cele subțiri. Cu alte cuvinte, dacă împărțim viteza conducerii (în m / s) la 4 sau la 5 ne facem o idee destul de precisă despre diametrul extern al fibrelor. În cazul fibrelor C putem estima diametrul împărțind viteza de conducere la 1,7.

factori determinanți

teaca de mielină
diametrul fibrei – directă proporționalitate
lungimea internodului – directă proporționalitate



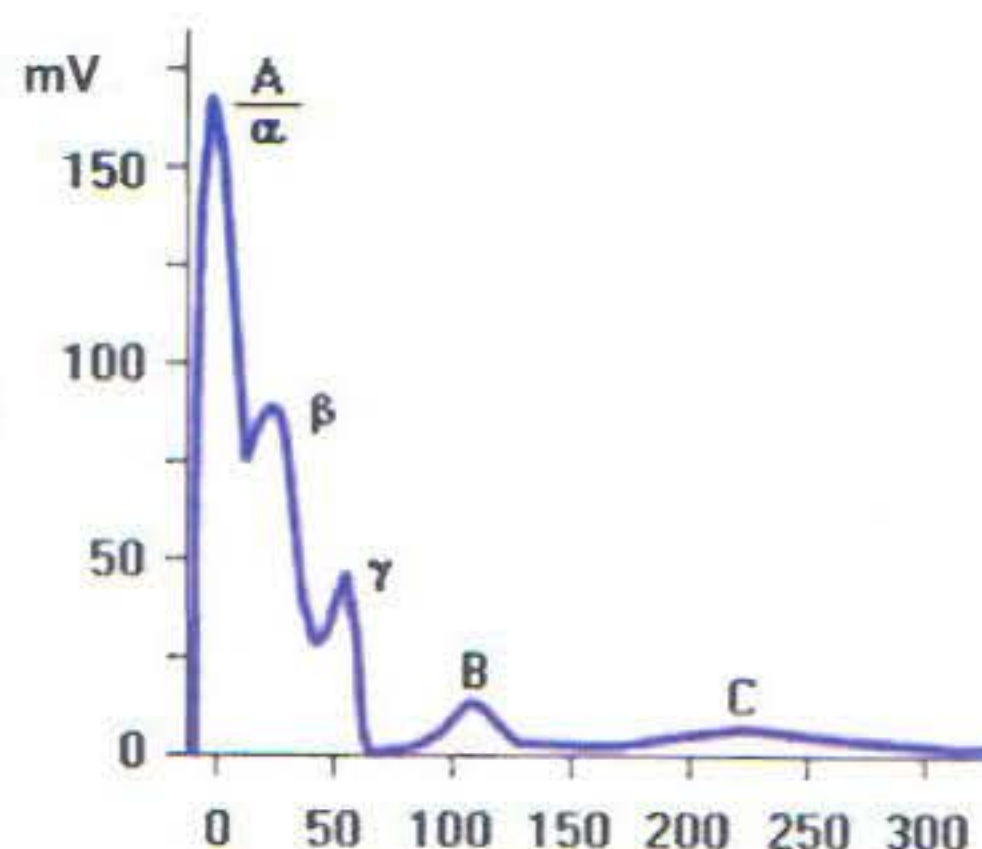
Potențialul de acțiune compus - electronervograma

fibre A

α - 60 – 120 m/s – fibre motorii
– fibre aferente proprioceptive
 β - 40 – 60 m/s – fibre receptori tactili
 γ - 30 – 45 m/s – fibre eferente intrafusale
 δ - 15 – 25 m/s – fibre receptori – termici / nociceptivi

fibre B - 3- 15 m/s – fibre preganglionare

fibre C - 0,5 – 2,5 m/s – fibre postganglionare simpatice



Excitabilitatea neuronilor variază în funcție de perioadele lor de activitate. Putem testa variațiile excitabilității administrând două șocuri submaximale la diferite intervale de timp:

- în repaus toți neuronii răspund cu legea "tot sau nimic"

- în timpul potențialului de acțiune neuronii sunt în perioada refractară, urmată de o perioadă de hiperexcitabilitate numită perioada supranormală corespunzătoare postpotențialului negativ (PPN).

- după aceasta se instalează o perioadă de excitabilitate subnormală (corespunzătoare postpotențialului pozitiv) cu durata de aproximativ 100 milisekunde.

Fibrele B au o curbă a excitabilității oarecum diferită. În pofida faptului că ambele fibre A și B sunt mielinizate, recuperarea fibrelor B din perioada refractară relativă se face fără o perioadă de excitabilitate supranormală. De fapt, "spike"-ul este urmat de o perioadă de excitabilitate subnormală care durează aproximativ 200 milisekunde. Această caracteristică este interesantă deoarece curba recuperării poate indica când un nerv mixt conține fibre A sau B.

Fibrele C prezintă curbe de recuperare a excitabilității ușor diferite. După ce perioadele refractare absolute și relative sunt terminate, fibrele C prezintă o importantă creștere a excitabilității urmată de o perioadă de excitabilitate subnormală. Acesta perioadă durează un timp foarte lung: amplitudinea celui de al doilea potențial atinge amplitudinea primului la aproximativ 800 de milisekunde după ce au fost administrate șocurile. Deci, cu toate că există o asemănare între curbele excitabilității fibrelor C cu ale fibrelor A, ele pot fi diferențiate deoarece perioada de excitabilitate subnormală este mult mai mare în cazul fibrelor C.

Metabolismul neuronului

metabolism aerob – consum crescut de oxigen

- repaus \Rightarrow 1,2 cal/g/h
- activitate \Rightarrow creste cu 50%
- in nervi amieleinici \Rightarrow de 3 ori mai mare
- sensibilitate crescuta la hipoxie in special a fibrelor de tip A si B
- substrat energetic \Rightarrow glucoza \Rightarrow ATP
- fenomene calorice
 - caldura de repaus
 - caldura de activitate
 - caldura de restitutie

Sinapsa este o structura care face posibila transmiterea informatiei neuronale (potential de actiune) la alt neuron sau la un teritoriu efector

- elemente componente
 - regiunea presinaptica (butonul terminal al axonului)
 - contine in citoplasma - numeroase mitocondrii si
 - vezicule cu mediatori chimici
 - spatiul sinaptic ($200 - 250 \text{ \AA}$)
 - contine filamente transversale care constituie ghidaj pentru moleculele de mediator
 - regiunea postsinaptica
 - diferentiere membrana a neuronului sau a structurilor efectoare care contine receptori

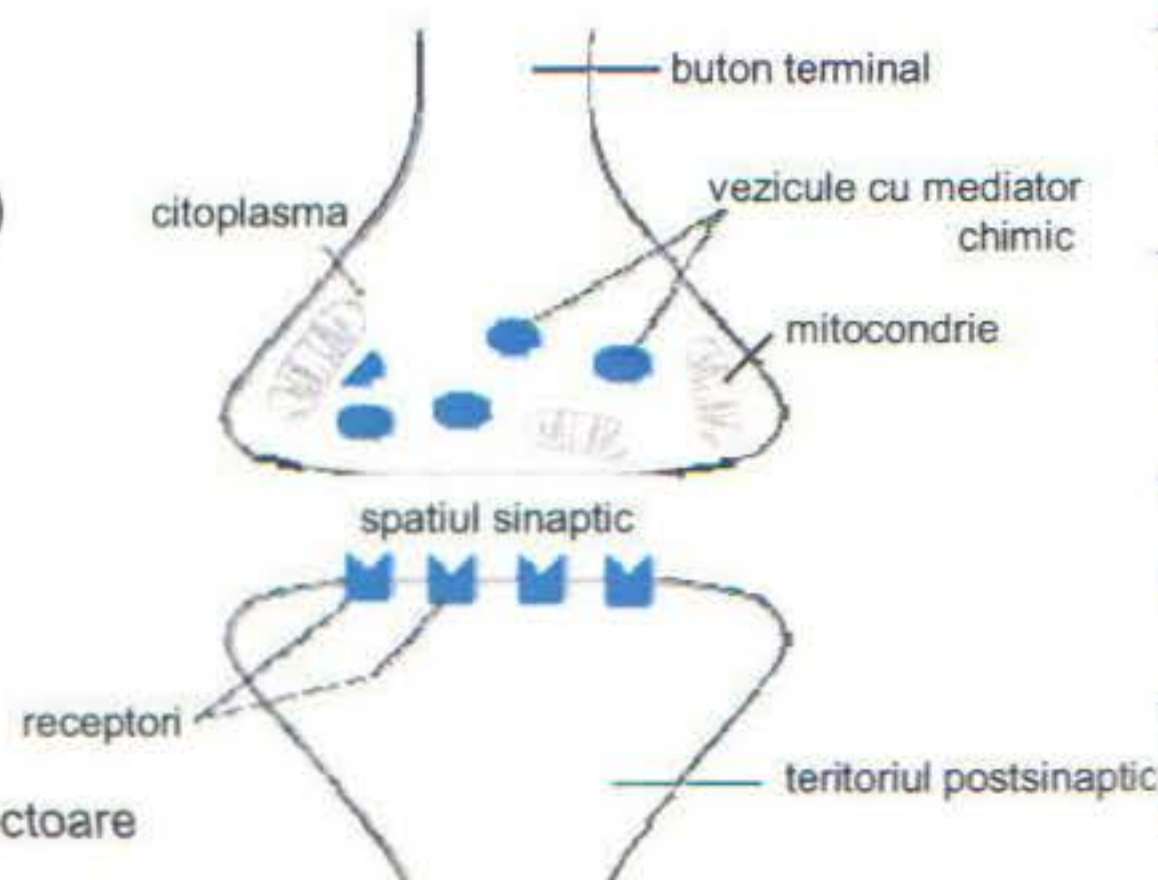


Figura 11. Sinapsa

Caracteristici functionale ale sinapselor

- unidirectionnalitate
 - eliberarea mediatorului realizata numai de la nivelul butonului terminal (teritoriu presinaptic)
 - receptori postsinaptici pentru mediatorul chimic \Rightarrow localizare postsinaptica
- intarzierea (0,5 - 1 ms)
 - eliberare \Rightarrow strabaterea fantei sinaptice, interactiuni ale mediatorului
- potentare posttetanica \Rightarrow cresterea cantitatii de mediator eliberate ca urmare a stimularii repetate
- fatigabilitatea
 - stimulare prelungita \Rightarrow epuizarea mediatorului (filtru pentru frecvente mari \Rightarrow protectie neuronală)
- inexcitabilitate electrica
 - membrana postsinaptica contine receptori pentru mediatorul chimic

Clasificarea sinapselor

- morfologica
 - neuro - neuronale
 - axo-dendritica
 - axo-somatica
 - axo-axonala
 - neuro - efectoare
 - jonctiunea neuro-musculara
 - glande
- functionala
 - cu transmitere chimica
 - sinapse electrice

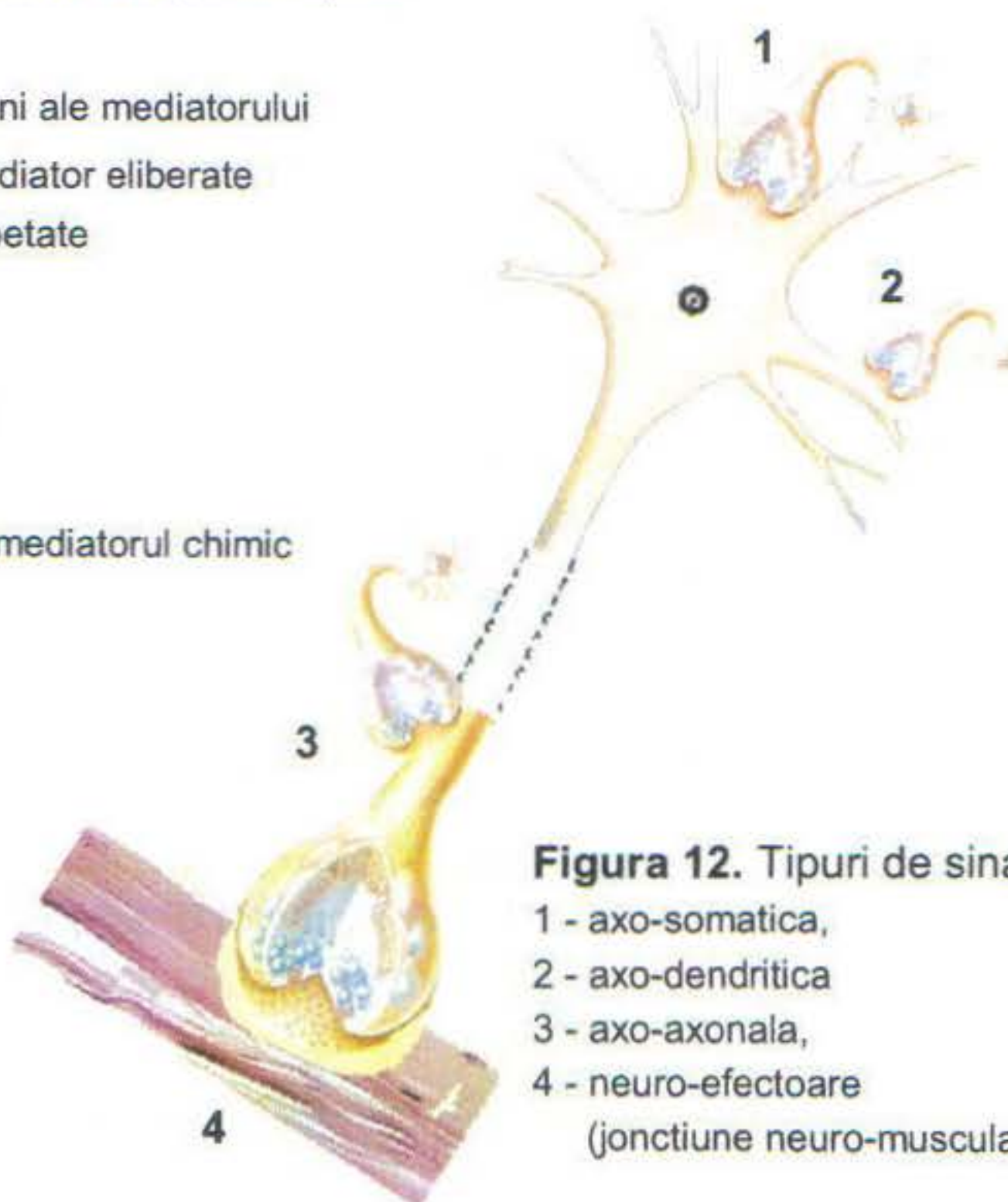


Figura 12. Tipuri de sinapse

- 1 - axo-somatica,
- 2 - axo-dendritica
- 3 - axo-axonala,
- 4 - neuro-efectoare (jonctiune neuro-musculara)

Etapele transmiterii sinaptice mediate chimic

sinteza mediatorului - sediu - pericarion $\xrightarrow{\text{flux axonal}}$ buton terminal
- buton terminal

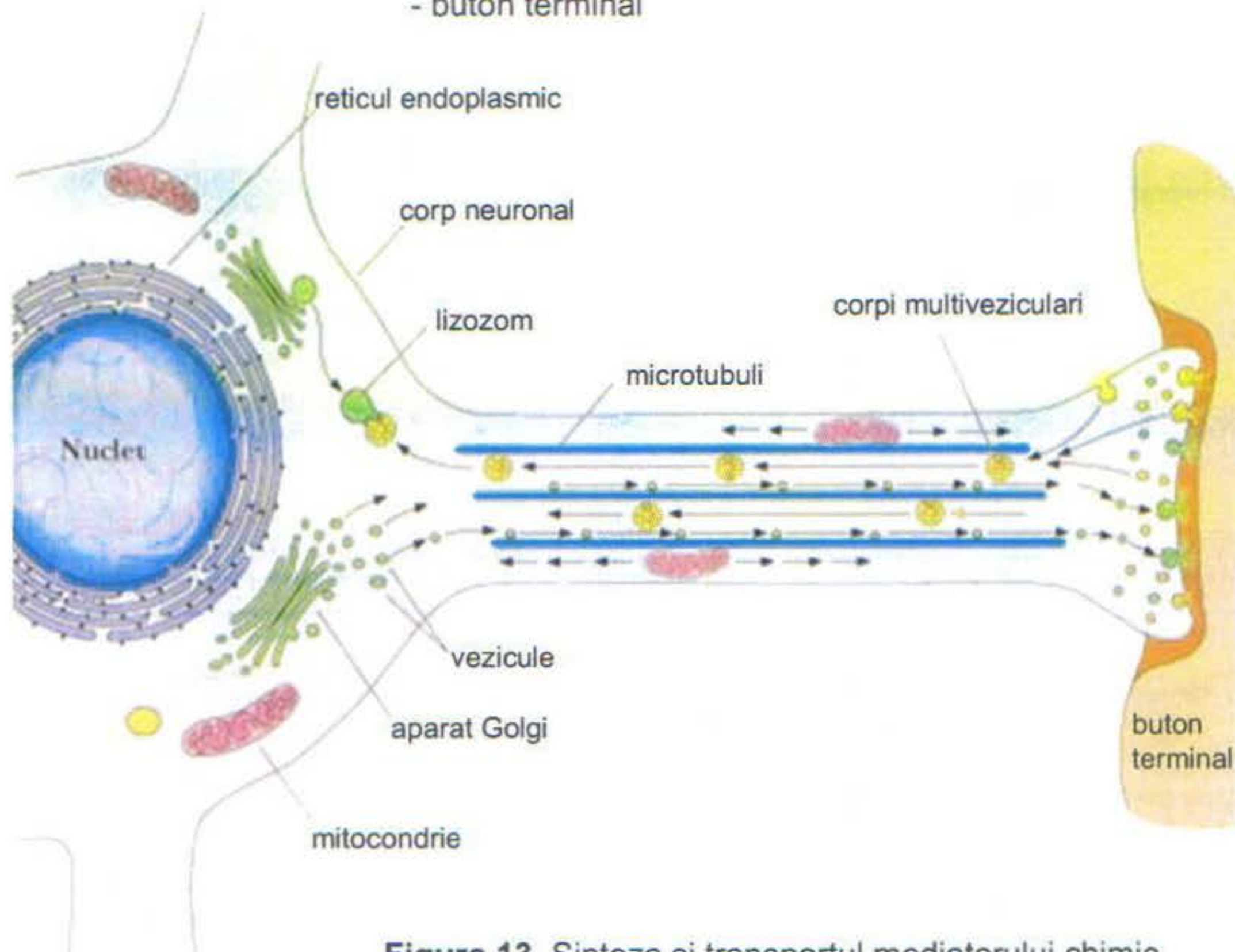


Figura 13. Sinteza și transportul mediatorului chimic

stocarea mediatorului - rezerve presinaptice

- compartiment de depozit
- compartiment labil – disponibil imediat

eliberarea mediatorului

(neurosecreție explozivă!)

- depolarizare \Rightarrow influx de Na^+ și Ca^{2+}

Ca^{2+} determina:

- labilizarea depozitului de mediator
- coalescența membranelor veziculelor / axon (mecanism activ, necesită ATP)

- ruperea membranei

\downarrow
golirea veziculelor de mediator

- reincorporarea membranei în structura butonului
- eliberarea mediatorului este cuantala (teoria cuantica)
 - în repaus \Rightarrow frecvență scăzută de eliberare
 - activare (potențial de acțiune) \Rightarrow frecvență crescută

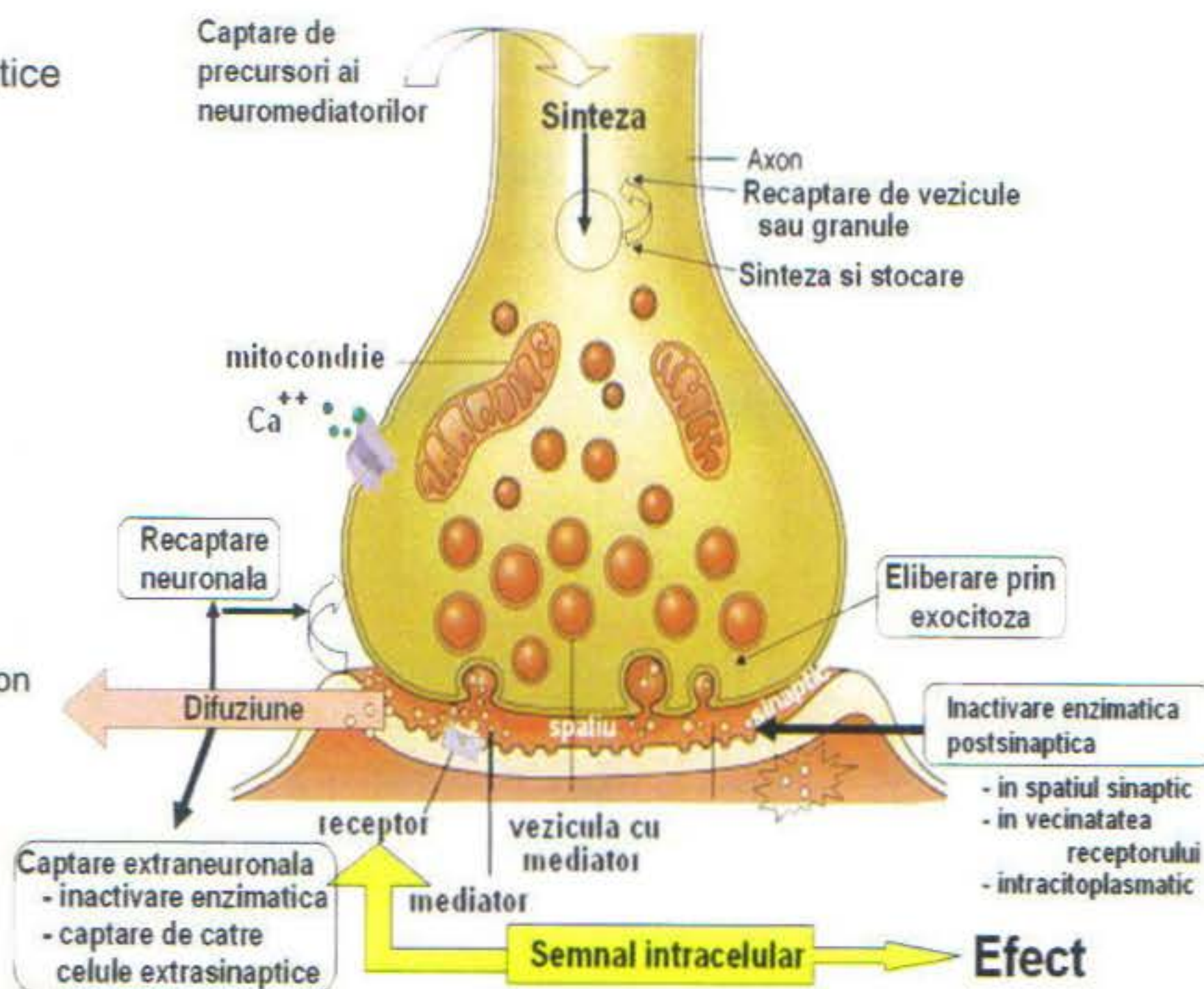


Figura 14. Etapele transmiterii sinaptice mediate chimic

- **traversarea spatiului sinaptic** (miscare browniana a moleculelor de mediator)
- **actiune postsinaptica a mediatorului:**
 - fixare stereospecifica pe receptori membranari
 - complexul mediator - receptor \Rightarrow determina modificari membranare si intracitoplasmatice
- **inactivarea mediatorului**
 - postsinaptic realizata de enzime hidrolitice specifice din vecinatatea receptorului
 - captare postsinaptica urmata de inactivare intracitoplasmatica
 - difuzie extrasinaptica urmata de:
 - inactivare enzimatica
 - captare de catre celule extrasinaptice
 - difuzie in capilarele sanguine
 - recaptare presinaptica (*re-uptake*)

Modalitati de raspuns postsinaptic

factori determinanti

natura mediatorului

receptorul postsinaptic

Potentialul postsinaptic excitator (PPSE) \Rightarrow potential depolarizant

In functie de cantitatea de mediator chimic eliberata sub actiunea potentialelor de actiune din teritoriul presinaptic se va realiza

- depolarizare locala nepropagata daca nu se atinge pragul critic (1)
- depolarizare locala propagata (potential de actiune) daca se atinge pragul critic (2)

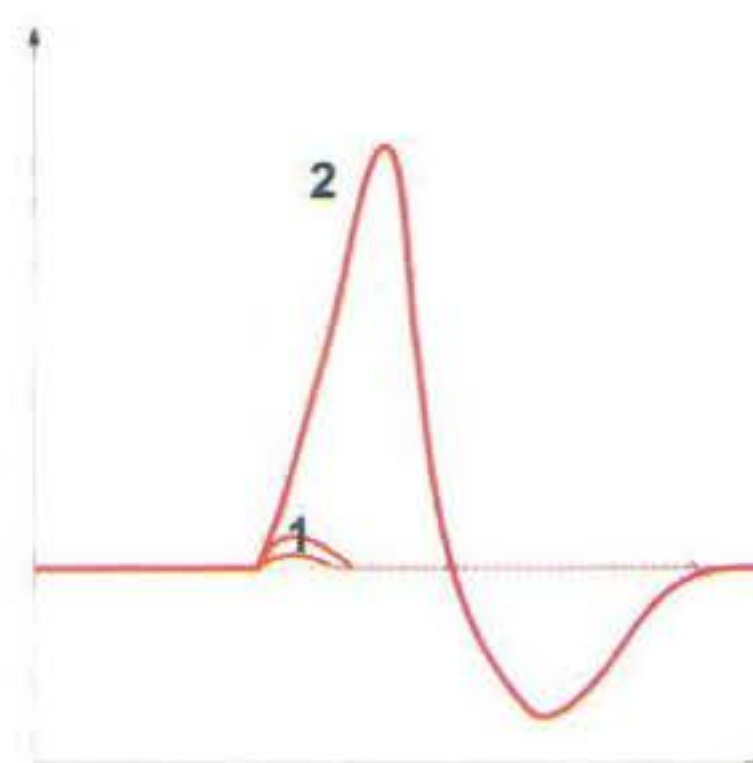


Figura 15. Potentialul postsinaptic excitator

1 – raspuns local nepropagat
2 – potential de actiune

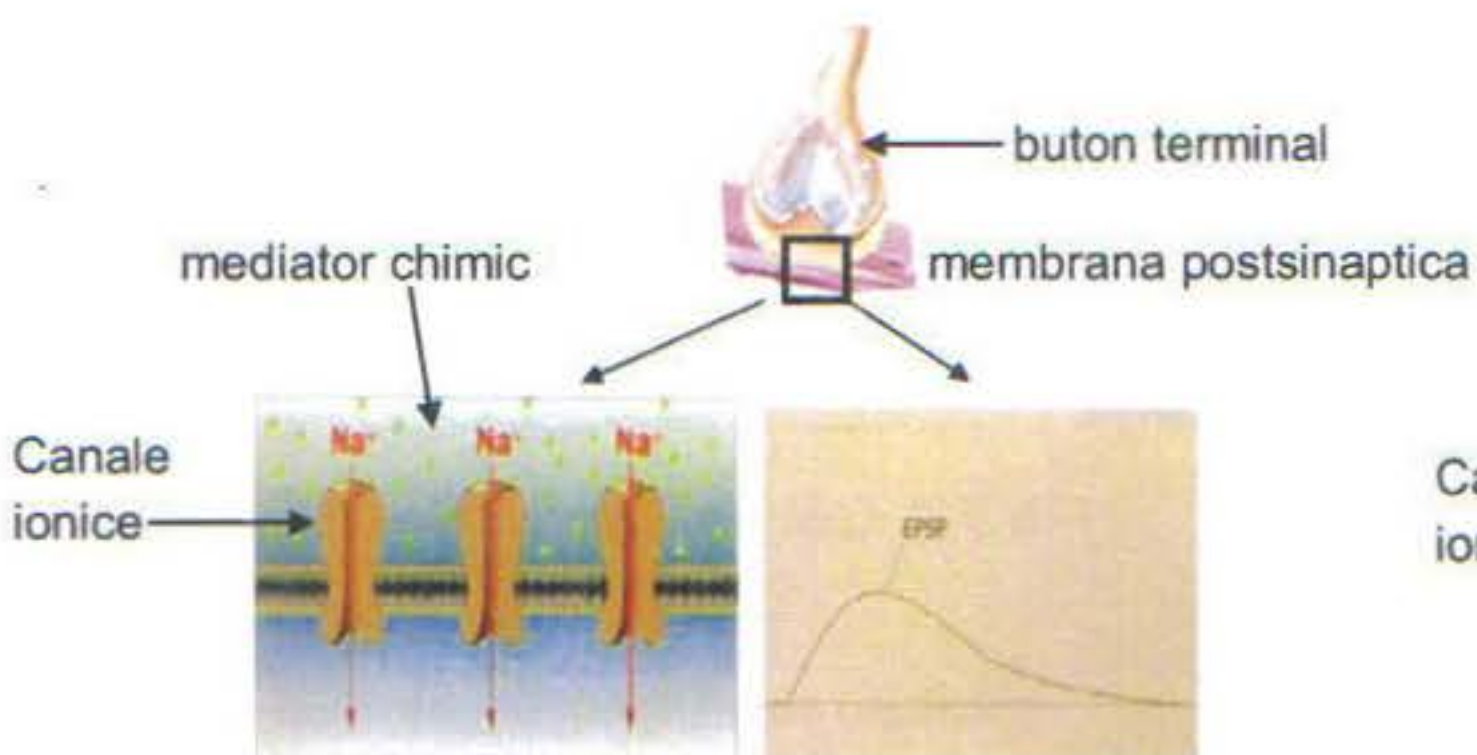


Figura 16. Potential postsinaptic excitator

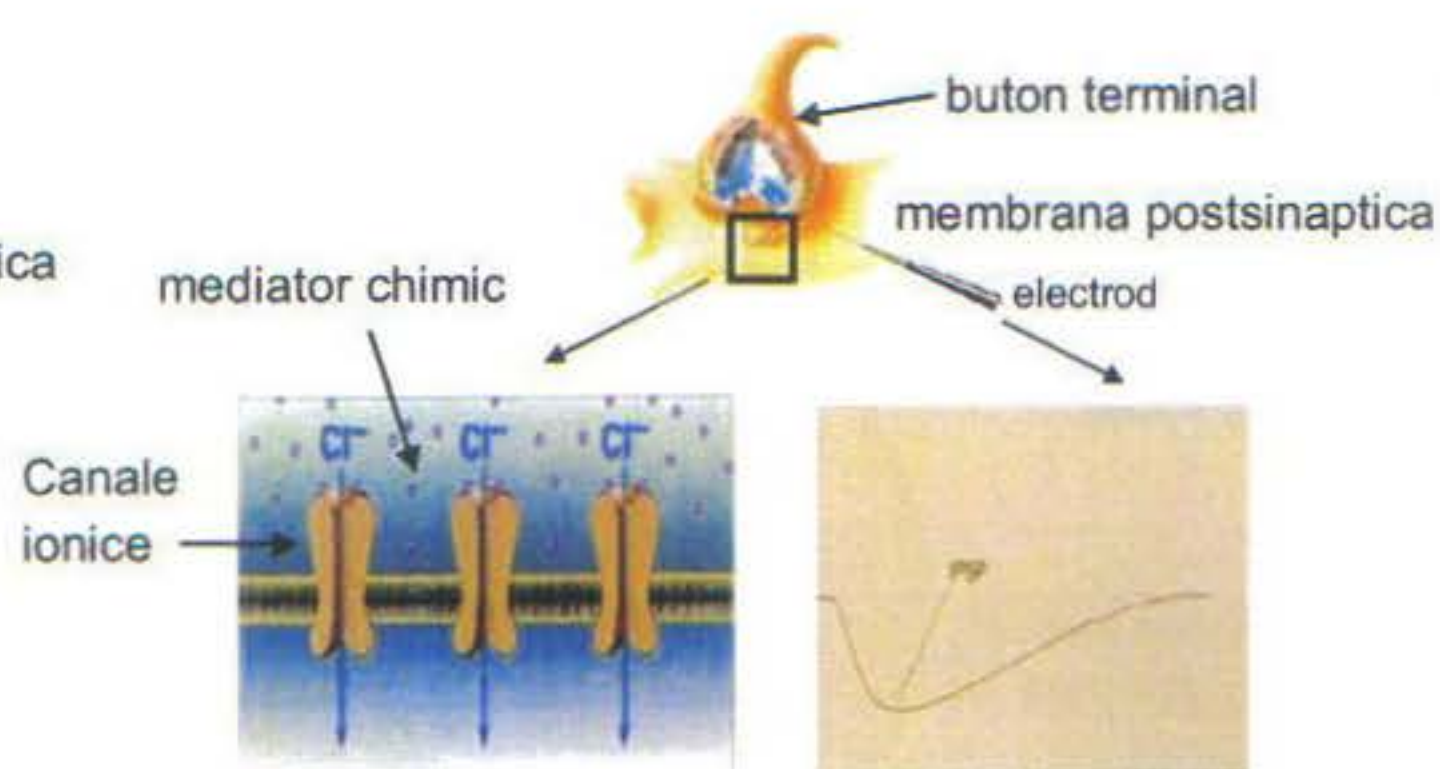


Figura 17. Potential postsinaptic inhibitor

Potentialul postsinaptic inhibitor (PPSI)

Mediatorul chimic eliberat ca urmare a potentialelelor de actiune presinaptice determina in teritoriul postsinaptic cresterea permeabilitatii membranare pentru K^+ si / sau Cl^- \Rightarrow hiperpolarizare tranzitorie

Inhibitie presinaptica – proces fiziologic cu rol in modularea activitatilor realizate in centrii nervosi

- sinapse axo-axonale
- reduce cantitatea de mediator eliberata

Neuromediatori

Definitie: substante chimice care se elibereaza din teritoriul presinaptic in scopul transmiterii mesajului la alt neuron sau la o structura efectoare

Caracteristicile neuromediatorilor (criterii de apreciere)

- prezenta ca atare sau sub forma de precursor in teritoriul presinaptic
(in teritoriul presinaptic este obligatorie prezenta enzimelor necesare sintezei)
- prezenta enzimelor inactivante in teritoriul sinaptic
- stimularea teritoriului presinaptic trebuie sa fie urmata de evidentierea mediatorului incriminat si/sau a metabolitilor in cantitati suficiente
- efectele neuromediatorului sa fie similare cu cele obtinute prin stimularea zonei presinaptice
- substantele care potenteaza (agonisti) efectele mediatorului presupus trebuie sa aiba aceleasi efecte in momentul stimulării presinaptice

Mediatiia colinergica (mediator chimic acetilcolina)

Tipuri de sinapse colinergice

In sistemul nervos vegetativ (SNV)

- sinapsa postganglionara parasimpatica
- transmiterea ganglionara

Clasificarea receptorilor colinergici

- M - muscarinici
- N - nicotinici

Distributia receptorilor colinergici ⇒ SNC, ganglioni, organe periferice

Efecte muscarinice asupra organelor vegetative

- pe muschiul cardiac ⇒ cronotrop negativ
inotrop negativ
 - la nivelul pace-maker-ului (sino-atrial) ⇒ creste permeabilitatea pentru K⁺
(hiperpolarizare)

⇒

scade debitul cardiac
- vase sanguine ⇒ interventie in reglarea circulatiei locale si generale
 - vasodilatatie ⇒ hipotensiune arteriala
 - vasodilatatie coronariana
 - pe musculatura neteda ⇒ depolarizarea muschiului neted ⇒ contractie ⇒ creste - tonusul si
 - (gastro-intestinala
 - bronșica
 - vezicala
 - cai biliare)
 - peristaltismul
 - la nivelul glandelor salivare, traheobronșice, gastrice sudoripare ⇒ stimularea secretiei
 - muschii globului ocular ⇒ contractia muschilor irisului (iridoconstrictie, mioza)
⇒ muschii ciliari ⇒ spasmul de acomodare
 - efect hipoglicemiant

Efectele muscarinice sunt blocate de catre atropina

- sinapselor ganglionare simpatice si parasimpatice
- medulosuprarenalei
- placii neuromusculare
- SNC (celule Renshaw, hipotalamus)

Transmiterea colinergica ganglionara

- prezenta la nivelul sinapsei axo-dendritice
- enzima degradanta (acetilcolinesteraza) se gaseste in terminatia preganglionara
- in teritoriul postsinaptic au loc procese de depolarizare
- receptori nicotinici sunt blocati de ganglioplegice (tetraetilamoniu, hexametoniu)

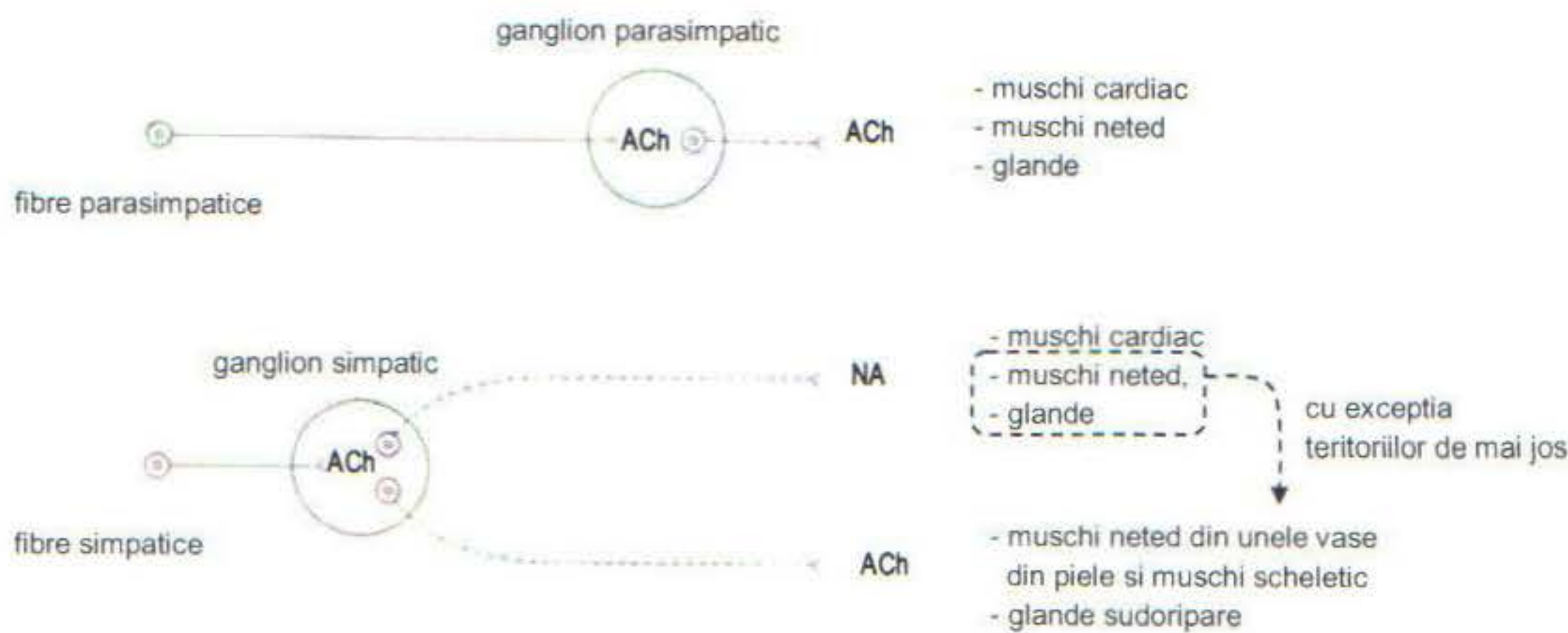


Figura 18. Schema transmiterii colinergice ganglionare

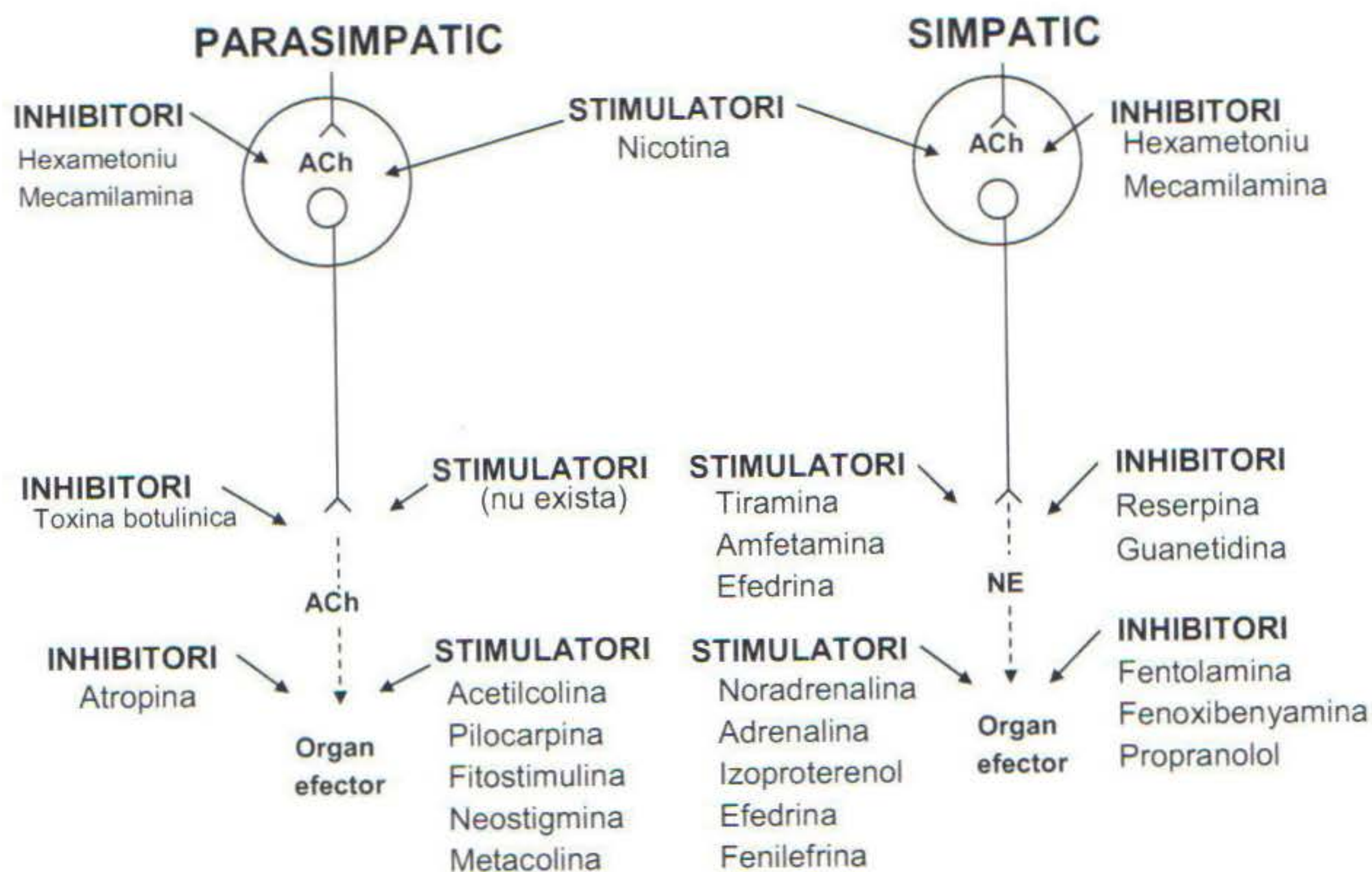
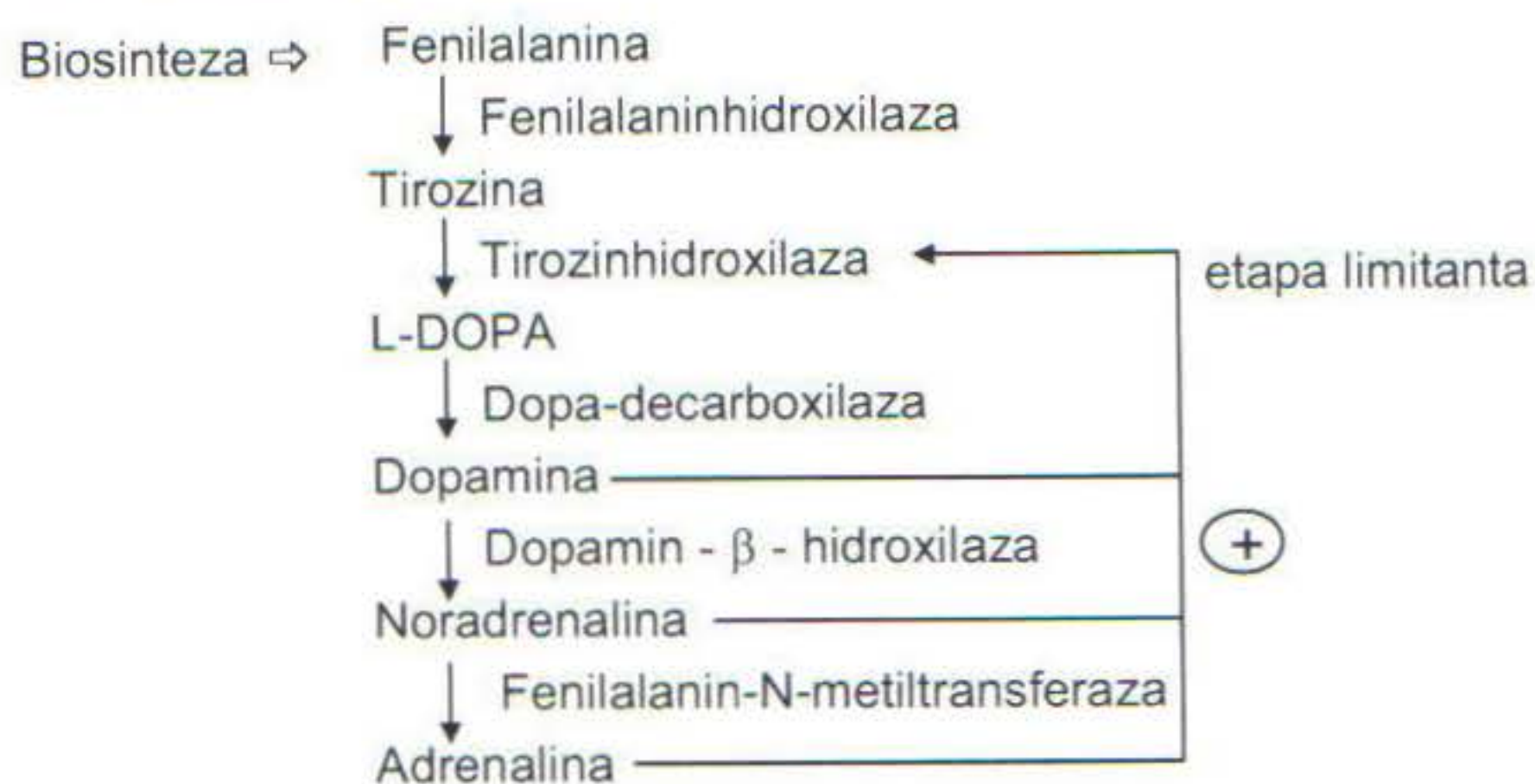


Figura 19. Actiunea unor substante asupra sistemului nervos vegetativ

Mediatori chimici simpatici – mediatia catecolaminergica

Metabolismul catecolaminelor



Catabolismul catecolaminelor

Enzime implicate

- monoaminoxidaza (MAO) ⇒ dezaminare oxidativa ⇒ asigura echilibrul sinteza / degradare
 - sediu predominant mitocondrial
 - actioneaza la nivelul butonului terminal
 - degradeaza fractia libera a catecolaminelor din neuron
 - nu are efect asupra catecolaminelor de depozit (din vezicule)
- Catecoloximetiltransferaza (COMT)
 - sediu predominant citoplasmatic ⇒ se elibereaza usor in spatiul extracelular
 - intervine in teritoriul postsinaptic din vecinatatea receptorilor adrenergici membranari

Fenomenul de recaptare (re-uptake) limiteaza numarul de molecule de noradrenalina la nivelul receptorului

Stocarea catecolaminelor

- granule de stocaj
- transportul prin membrana a granulelor necesita ATP si Mg^{2+}
- migrarea granulelor
 - este favorizata de prezenta microtubilor si microfilamentelor (viteza 2 mm/ora)

Eliberarea catecolaminelor se face prin exocitoza in prezenta Ca^{2+} care determina coalescenta membrana

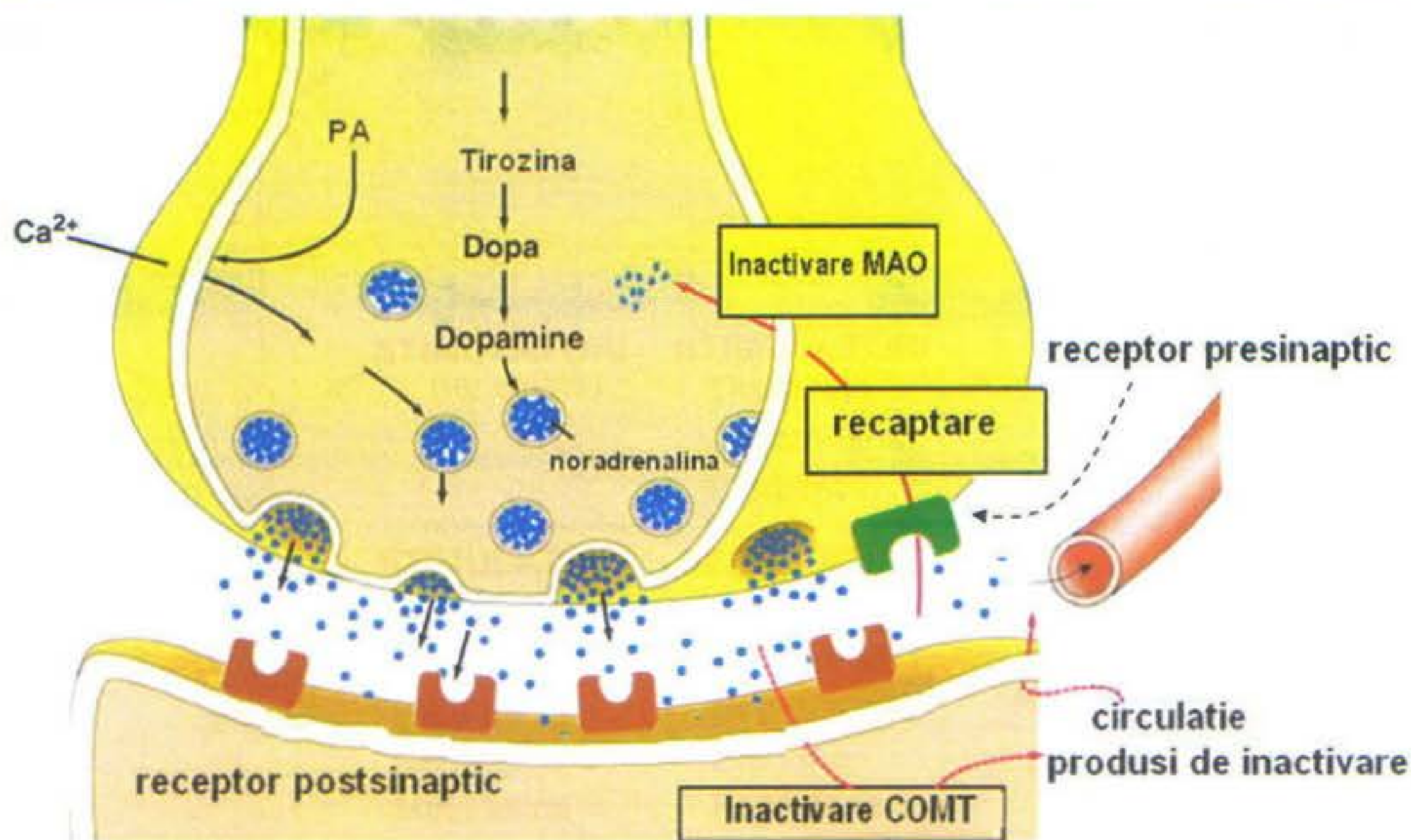


Figura 20. Sinteza, eliberarea, recaptarea catecolaminelor

Receptori adrenergici

Receptori $\alpha \Rightarrow$ efecte de tip α - excitatorii

- tipuri de receptori α :
 - $\alpha_1 \Rightarrow$ cuplat cu proteina Gq
 - $\alpha_2 \Rightarrow$ cuplat cu proteina Gi

Receptori α presinaptici \Rightarrow controlul eliberarii de noradrenalina \Rightarrow feedback negativ

Mecanism de actiune

- inhibarea adenilatciclazei

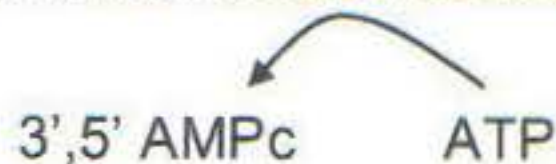
Receptori $\beta \Rightarrow$ efecte de tip β - inhibitorii

- subgrupe - β_1 - inima, tract gastrointestinal, hipofiza
 - β_2 - vase, bronhii, muschi striat
 - β_3 - in tesutul adipos \Rightarrow stimuleaza lipoliza

- mecanism de actiune

- sunt receptori cuplati cu proteina Gs:

Noradrenalina \Rightarrow β receptor \Rightarrow stimuleaza adenilatciclaza



Efectele activarii receptorilor adrenergici

	α	β
vase	Constrictie	Relaxare ($\beta 2$)
Vase coronare	constrictie	Relaxare
inima		inotrop., dromotrop, batmotrop pozitiv
Splina	contractie	
Muschi pilomotor		
Muschi iridodilatator	midriaza	
Tensiune intraoculara	scadere	
Tract gastro-intestinal	Relaxare	Relaxare ($\beta 1$)
Uter	Contractie	Relaxare ($\beta 2$)
Glande salivare	Secretie	Secretie
Bronhii	Contractie	Relaxare ($\beta 2$)
Muschi scheletici		Creste forta de contractie, tremuraturi ($\beta 2$)
insulina	Diminua secretia	Stimuleaza excretia
potasemia	creste	
Glicogenoliza	Creste ficat	Creste muschi ($\beta 1$)
Lipoliza		Creste muschi ($\beta 1$)
Renina		Creste secretia
fibrinoliza		Creste activitatea fibrinolitica a plasmei ($\beta 2$)

Efecte adrenergice centrale

- bulbo-spinal
 - inhiba tonusul simpatic
 - stimuleaza reflexul de flexie
- activator al substantei reticulate \Rightarrow reactia de trezire
- declansarea starii de somn paradoxal (locus ceruleus)
- senzatia de foame

Sistemele dopaminergice

- 3-4 dihidroxifeniletilamina – dopamina
- actiuni periferice – actioneaza pe receptorii α, β adrenergici si pe receptorii dopaminergici
 - doze mici – scade presiunea arteriala, stimuleaza activitatea inimii
 - doze mari – hipertensiune
 - receptori: α - vasoconstrictie
 - β - vasodilatatie
 - stimulare cardiaca
 - receptori dopaminergici
 - creste debitul renal, mezenteric, coronarian
 - diureza
 - natriureza
- actiuni centrale
 - fascicul nigrostriat
 - in functia sistemului extrapiramidal (boala Parkinson \Rightarrow scaderea Dopaminei: tratament \Rightarrow L-DOPA)
 - fascicul mezolimbic
 - hiperactivitate – schizofrenia

Serotonina (5 - hidroxitriptamina)

- receptori
 - D – fibre musculare netede – contractie
 - M – celule ganglionare inhibitorii (miorelaxare)
 - alte tipuri de receptori – necaracterizati
 - ! receptori presinaptici
- cai serotonergice
 - nucleii rafeului
 - bulbo-spinale
- efecte
 - periferice
 - sistem cardiovascular
 - vasoconstrictie splahnica
 - vasodilatatie – piele, muschi
 - bronhoconstrictie
 - musculatura digestiva - stimulare
 - centrale
 - acte comportamentale – somn
 - echilibru serotonina – noradrenalina (tensiunea arteriala)
 - efect hipotermizant
 - activitati psihoafective
 - transmiterea impulsurilor dureroase
 - este si hormon local

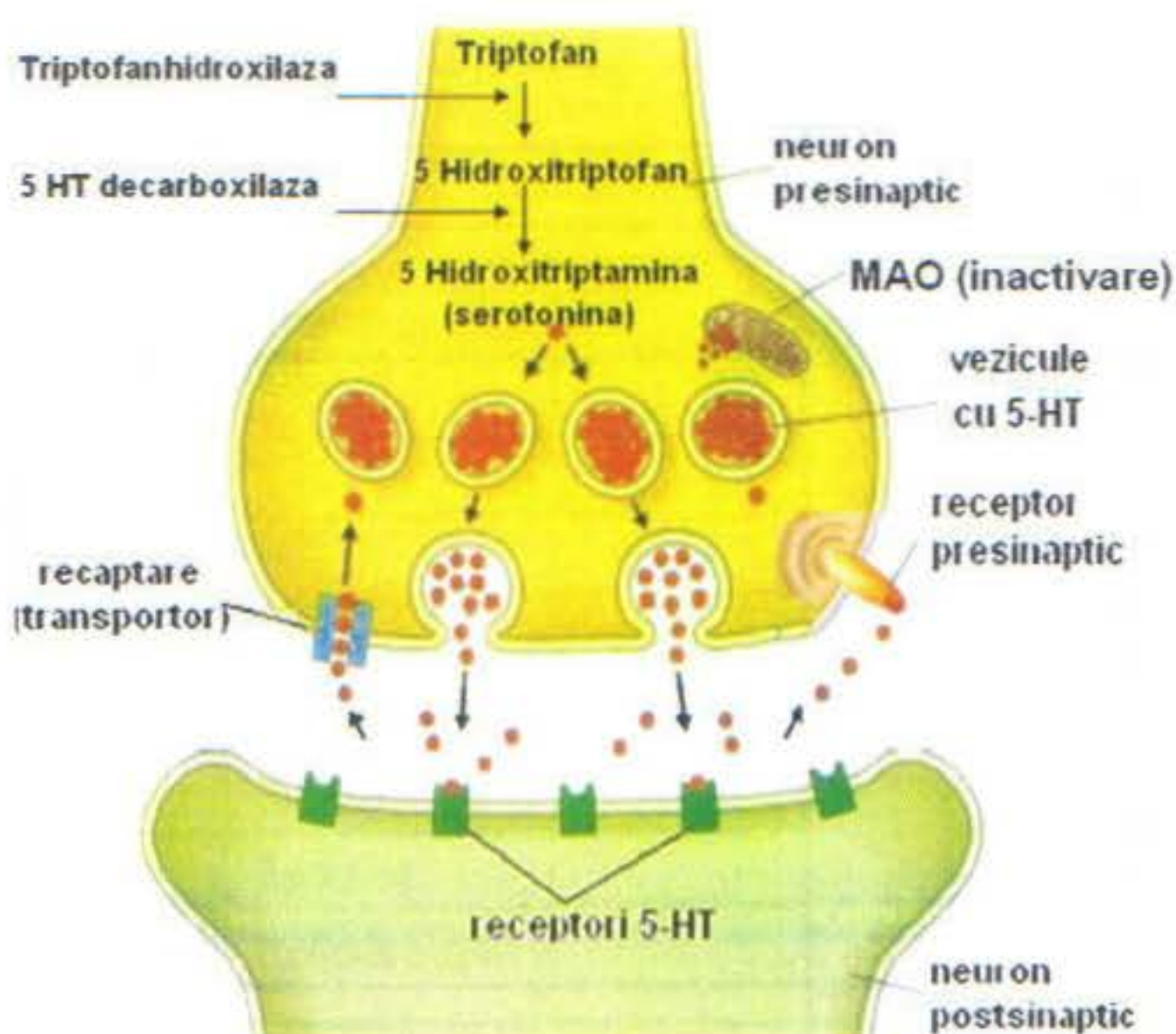


Figura 21. Sinteza, eliberarea, recaptarea și inactivarea serotoninei

Acidul γ aminobutiric (GABA)

Sinteza:

acid glutamic $\xrightarrow{\text{GABA decarboxilaza}}$ GABA

Distributie - sistemele inhibitorii din nevrax

- locus niger
- globus palidus
- hipotalamus
- talamus
- scoarta cerebrala

Mecanism de actiune

- hiperpolarizarea membranei postsinaptice
- receptori membranari (postsinaptic)

Efecte

- anticonvulsivante
- neurologice
- anxiolitice
- hipotermizant
- sinapsele inhibitorii – centri locomotori (cerebel / substanta neagra)

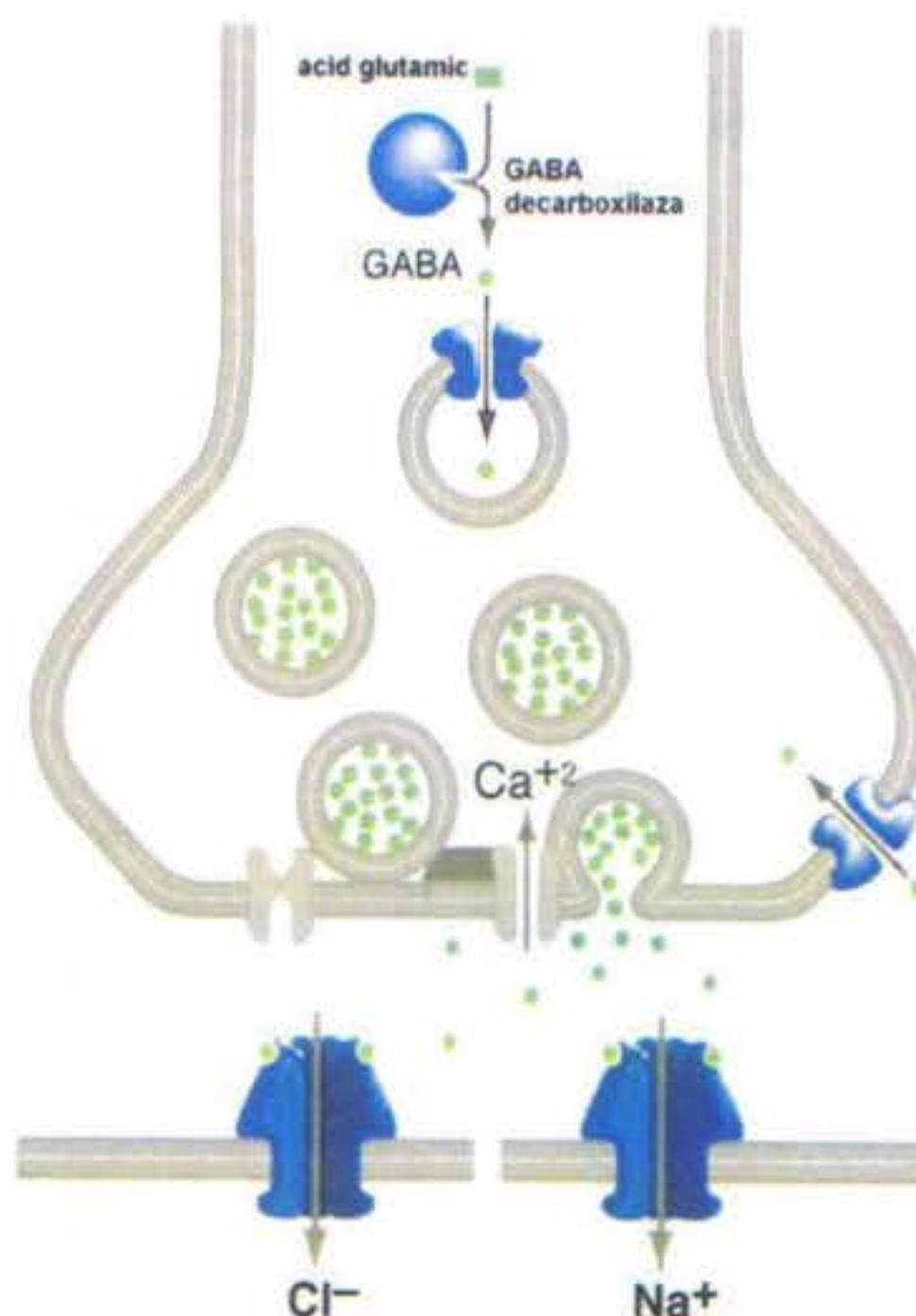


Figura 22. Sinteza, eliberarea și recaptarea acidului γ - aminobutiric

Histamina

- este eliberata de catre bazofile, mastocite
- este neurotransmitator (neuronii care elibereaza histamina se gasesc in hipotalamusul posterior si nucleii tuberomamilari \Rightarrow moduleaza somnul)
- rol – in raspunsul imun local
 - intervine in reglarea functiilor tubului digestiv

- metabolism



- receptori

- H1 - localizati in muschiul neted, endoteliu, sistem nervos central
 - produc vasodilatatie si bronhoconstrictie
- H2 – prezenti in celulele epiteliale gastrice
 - stimuleaza secretia gastrica acida
- H3 – scade eliberarea unor neurotransmitatori (histamina, acetilcolina, noradrenalina, serotonina)
- H4 – se gasesc in bazofile, maduva osoasa, timus, intestinul subtire, splina, colon

Mediati purinergica

Adenozina si ATP actioneaza ca neuromodulatori

(ATP-ul sintetizat in nervii simpatici care inerveaza musculatura neteda vasculara este stocat si eliberat impreuna cu neurotransmitatorii clasic descrisi ca prezenti in acesti neuroni)

exemplu: noradrenalina

Stimularea acestor neuroni elibereaza atat ATP-ul cat si noradrenalina, ambii determinand contractie musculara. De fapt contractia produsa de ATP o precede pe cea produsa de noradrenalina.

Receptori:

- P1 – activati de adenozina
 - fac parte din clasa receptorilor cuplati cu proteina G
- P2Y – activati de nucleotide: ATP, ADP, uridin difosfat (UDP), uridin trifosfat(UTP), UDP-glucoza
 - fac parte din clasa receptorilor cuplati cu proteina G
- P2X – activati de ATP
 - fac parte din clasa canalelor ionice ligand operate
- inhibitori de receptori: clopidogrel – antiagregant plachetar \Rightarrow blocant de receptor P2Y
(denumirea comerciala difera in functie de firma producatoare ISCOVER, PLAVIX, CLOPILET, CERUVIN)

Neuropeptide

- varietate de peptide din tesutul nervos
- deriva din proteine sintetizate de catre poliribozomii plasati la suprafata reticulului endoplasmic, transformati la nivelul aparatului Golgi si ulterior depozitati sub forma unor vezicule de secretie care merg spre terminatiile axonale printr-un transport axonal rapid facilitat de microtubuli si de o serie de molecule care servesc la legarea acestor molecule de microtubi (kinezine)
- se descriu mai multe grupe (familii) de neuropeptide
 - tahikinine
 - peptide opioide
 - peptide hipotalamice
 - peptide neurohipofizare
 - somatostatin
 - insulina
 - gastrina

Peptidele opioide

- familie de aminoacizi care mimeaza efectul opiatilor in creier
- pot fi de natura
 - endogena (enkefaline, endorfine, dinorfine, endomorfine, nociceptin)
 - exogena – absorbite partial din alimente (casomorfine - din lapte, exorfine - din gluten, rubiscoline - din spanac)
- rol fiziologic - intervin in motivatie, emotii, comportament afectiv, raspunsul la stres si la durere, controlul ingestiei de alimente
- receptori fac parte din clasa receptorilor cuplati cu proteina G (OP1, OP2, OP3, OP4 pozitionati in diferite zone ale sistemului nervos)

Substanta P

- este un decapeptid din familia tahikinine
- actioneaza ca neurotransmitator si neuromodulator
- localizarea substantei P si a receptorilor ⇒ in regiunile sistemului nervos care controleaza emotiile (hipotalamus, amigdala, substanta cenușie periapeductala)
- mediaza vasodilatia produsa prin reflex de axon
- implicata in perceptia durerii (transmite influxul nervos de la receptori tesutului lezat catre SNC ⇒ constientizarea senzatiei de durere)
- receptori – neurokinina 1 (NK1R)

Alte neuropeptide

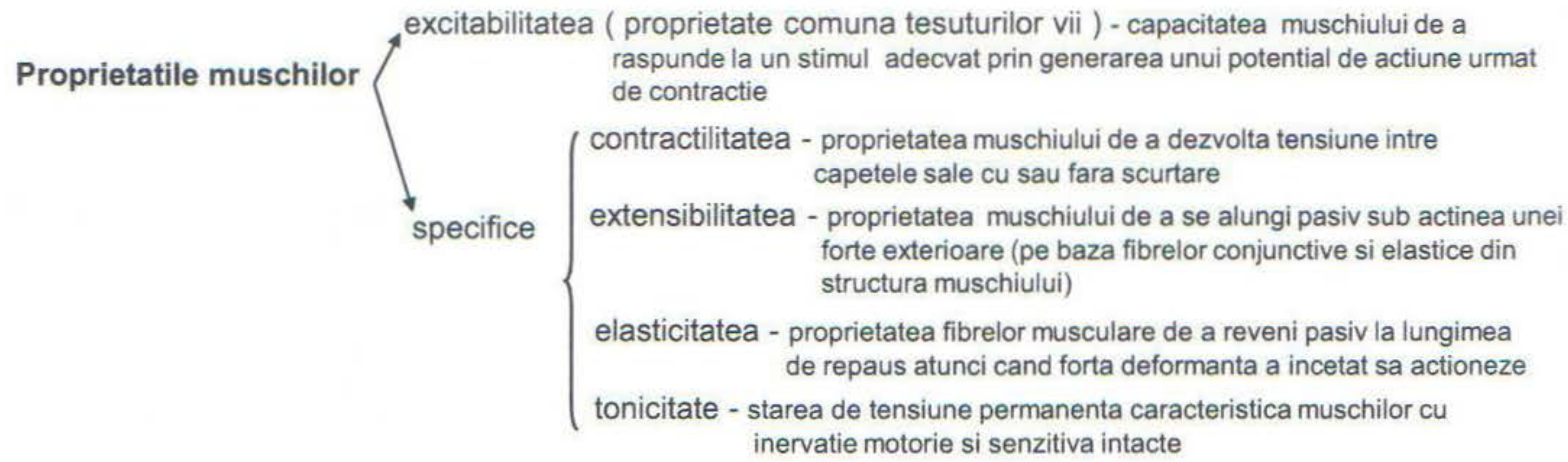
- polipeptid vasoactiv intestinal (vip)
- colecistokinina
- neurotensina

Aceste peptide se intalnesc in sistemul nervos central (substanta neagra, cortexul cerebral) colocalizati cu transmitatorii clasici (VIP cu ACh, somatostatin cu GABA sau noradrenalina, colecistokinina cu DOPA)

Alaturi de neurotransmitatorii clasici si de neuropeptide se descrie o categorie de mesageri intracelulari denumiti *mesageri difuzibili*. Exemplu: monoxidul de carbon, monoxidul de azot

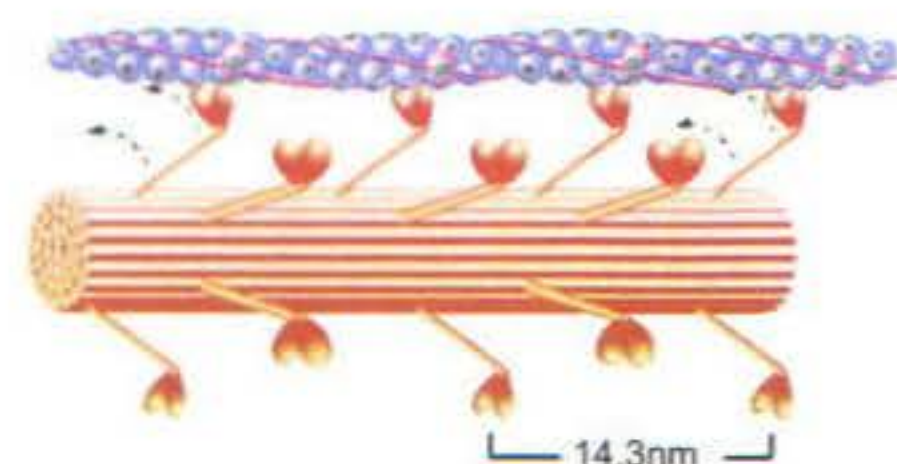
FIZIOLOGIE MUSCULARA

Tesutul muscular este alcatuit din celule (fibre musculare) specializate pentru a transforma energia chimica (depozitata in legaturile fosfat macroergice ale ATP) in energie mecanica.



Miofilamentul de miozina

- un "manunchi" constituit din 200 sau mai multe molecule de miozina
- molecula de miozina este constituita din 6 lanturi polipeptidice
 - doua lanturi grele
 - dispuse in α helix \rightarrow coada moleculei de miozina
 - doua segmente:
 - meromiozina usoara \rightarrow corpul miofilametului de miozina
 - meromiozina grea \rightarrow brat indreptat inafara miofilametului de miozina
 - pliate la unul dintre capete \rightarrow capetele miofilamentului
 - patru lanturi usoare atasate capetelor miofilamentului
- capetele moleculei de miozina
 - au afinitate pentru situsurile active ale moleculelor de actina
 - au activitate ATP - azica



regiune balama } puncti transversale

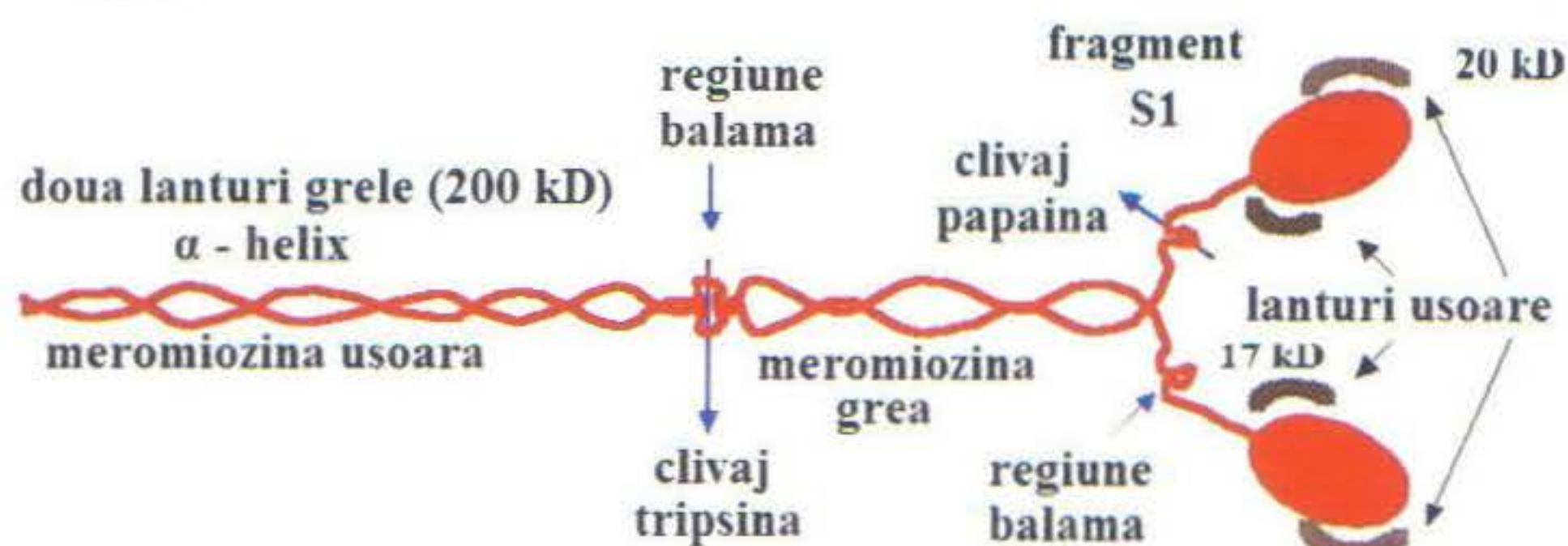
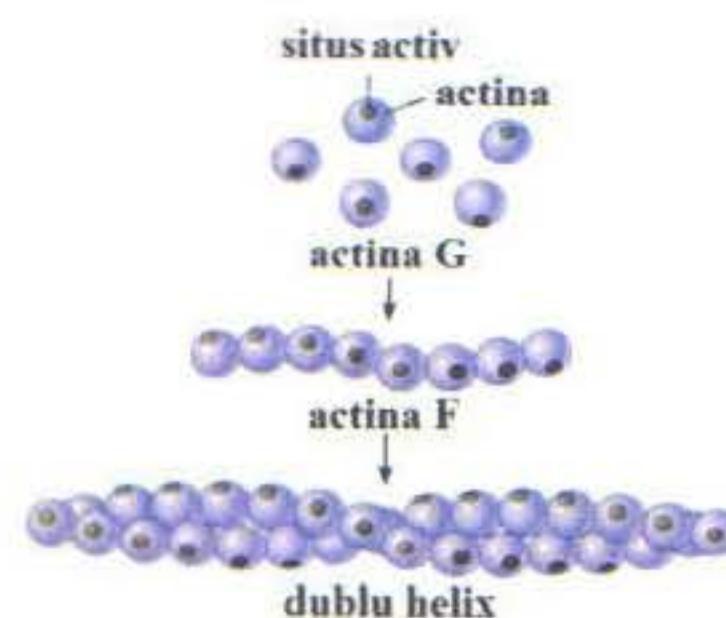


Figura 1. Molecula de miozina

Miofilamentul de actina

- format din actina si proteine reglatoare (troponina si tropomiozina)
 - un capat inserat in linia (membrana) Z
 - dispus printre miofilamentele de miozina
- molecula de **actina F** \Rightarrow doua siruri (polimeri) de actina G cu dispozitie in α helix
 - **actina G** - proteina globulara polara
 - situs activ (contine Ca^{2+} / Mg^{2+} si ADP rezultat din hidroliza ATP in timpul formarii moleculei de actina F) ce ataseaza capul miozinei in timpul contractiei

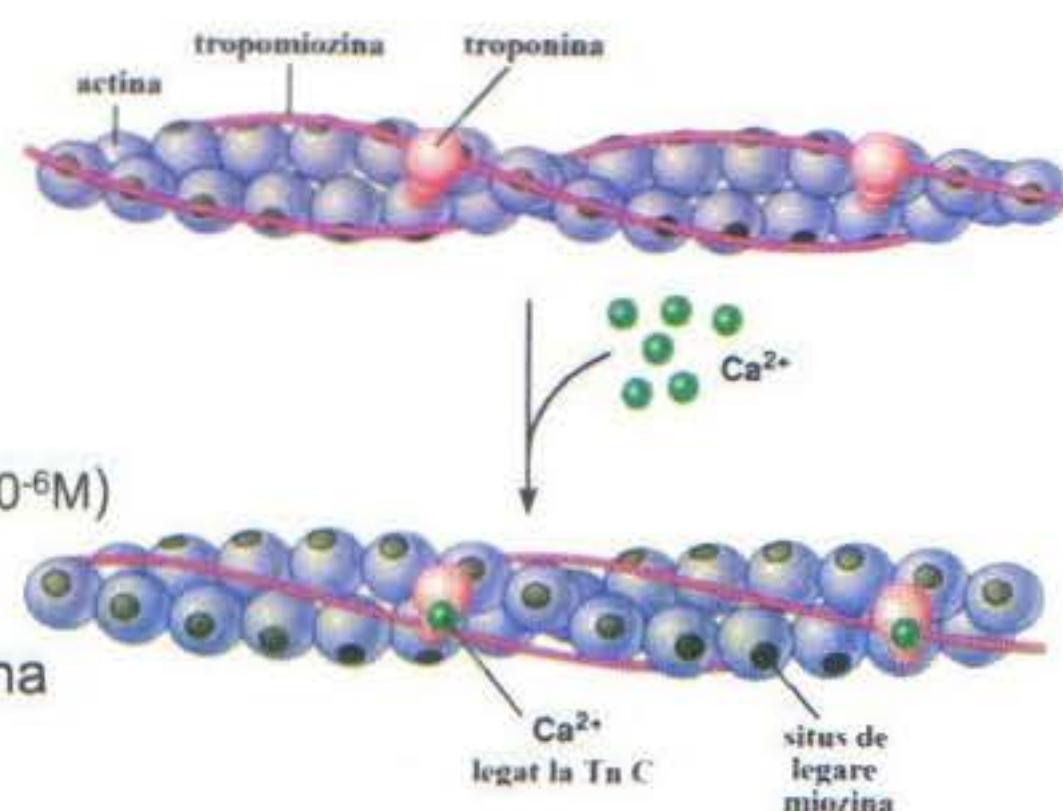


- tropomiozina (Tm):

- dispusa in spirala in jurul miofilamentului de actina
- in repaus acopera situsurile active ale actinei si impiedica interactiunea actina - miozina

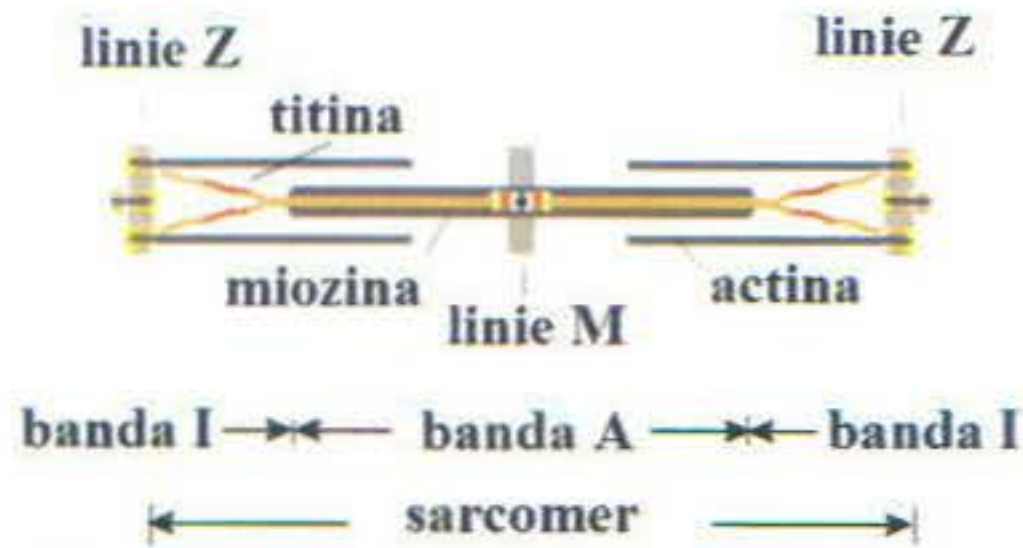
- troponina

- formata din trei monomeri:
 - Tn I (legata de actina)
 - Tn T (legata de tropomiozina)
 - Tn C (leaga ionii de Ca^{2+})
- atunci cand concentratia intracitoplasmatica a acestuia depaseste 10^{-6}M)
- ataseaza Tm la actina
- legarea Ca^{2+} de Tn C declanseaza interactiunea actina - miozina

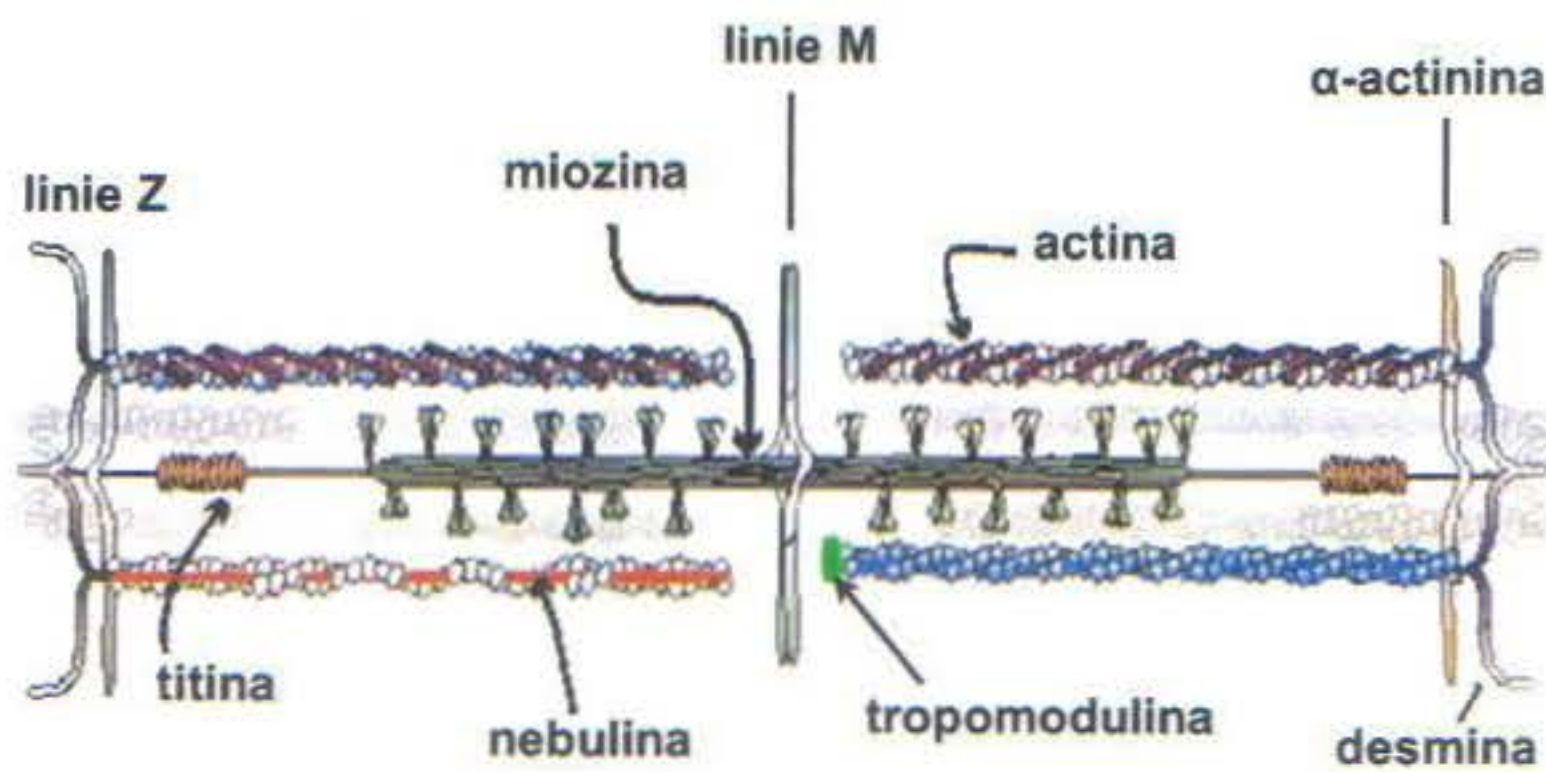


Alte proteine sarcolemale

- **Titina**
 - aliniaza (centreaza) miofilamentele de miozina si actina
 - conecteaza miofilamentele la miozina de linia Z
 - implicata in elasticitatea fibrei musculare
- **Nebulina**
 - participa la reglarea lungimii filamentului de actina
 - pozitioneaza miofilamentul de actina
- **α -actinina si capZ**
 - participa la ancorarea actinei de linia Z
- **Tropomodulina**
 - se pozitioneaza la extremitatea libera a miofilamentului de actina si regleaza lungimea acestuia
- **Desmina**
 - conecteaza liniile Z intre ele
 - conecteaza sarcomerule de:
 - citoscheletul subsarcolemal
 - alte structuri intracelulare (nucleu, mitocondrii)
 - matricea extracelulara (prin intermediul dezmozomilor)
 - asigura integritatea structurala si functionala a celulei
 - intervine in reglarea metabolismului aerob
 - participa la modularea contractiei

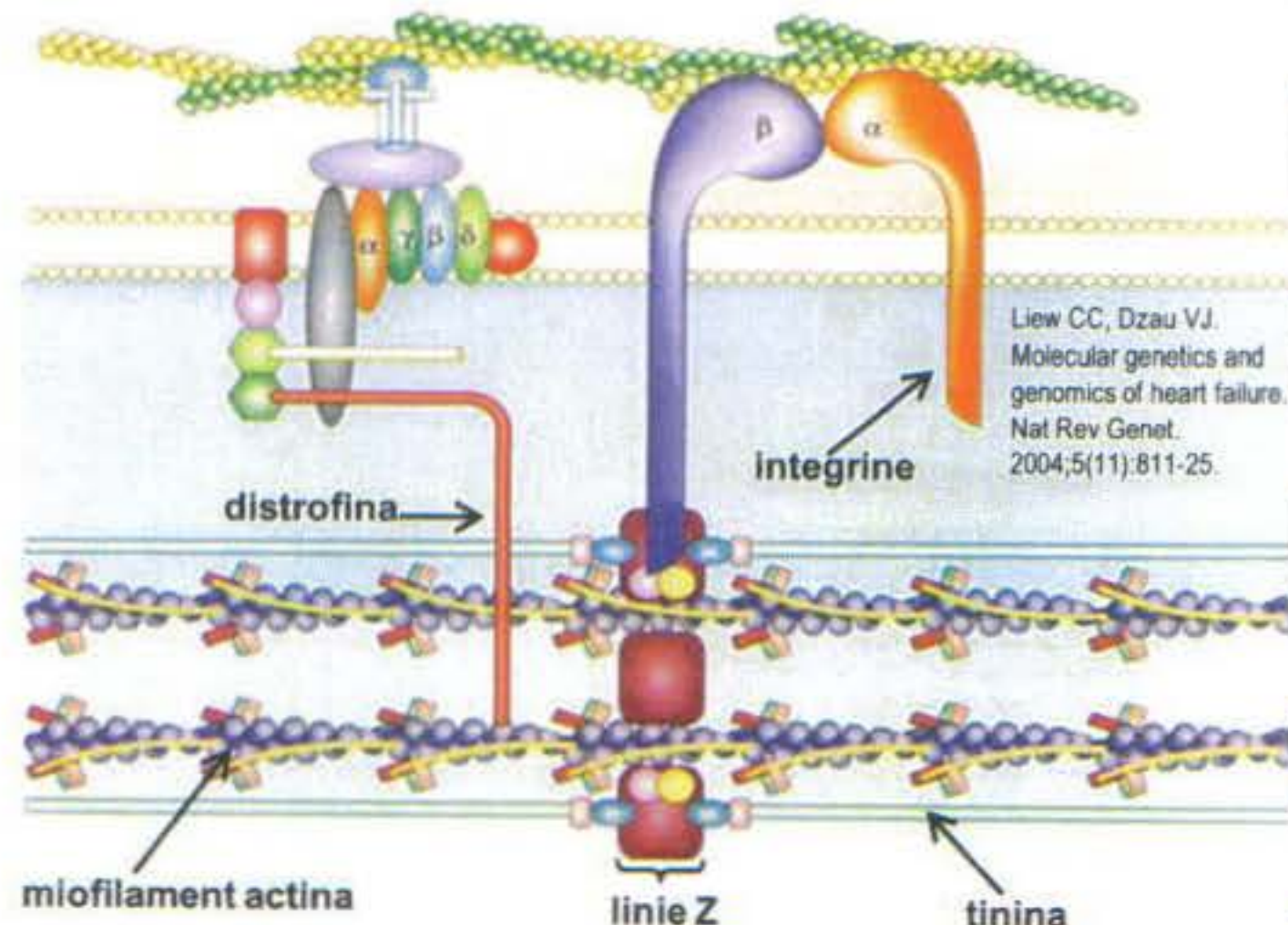


Tskhovrebova L, Trinick J. Muscle disease: a giant feels the strain. Nature Medicine 2005; 11: 478 – 479.



Distrofina

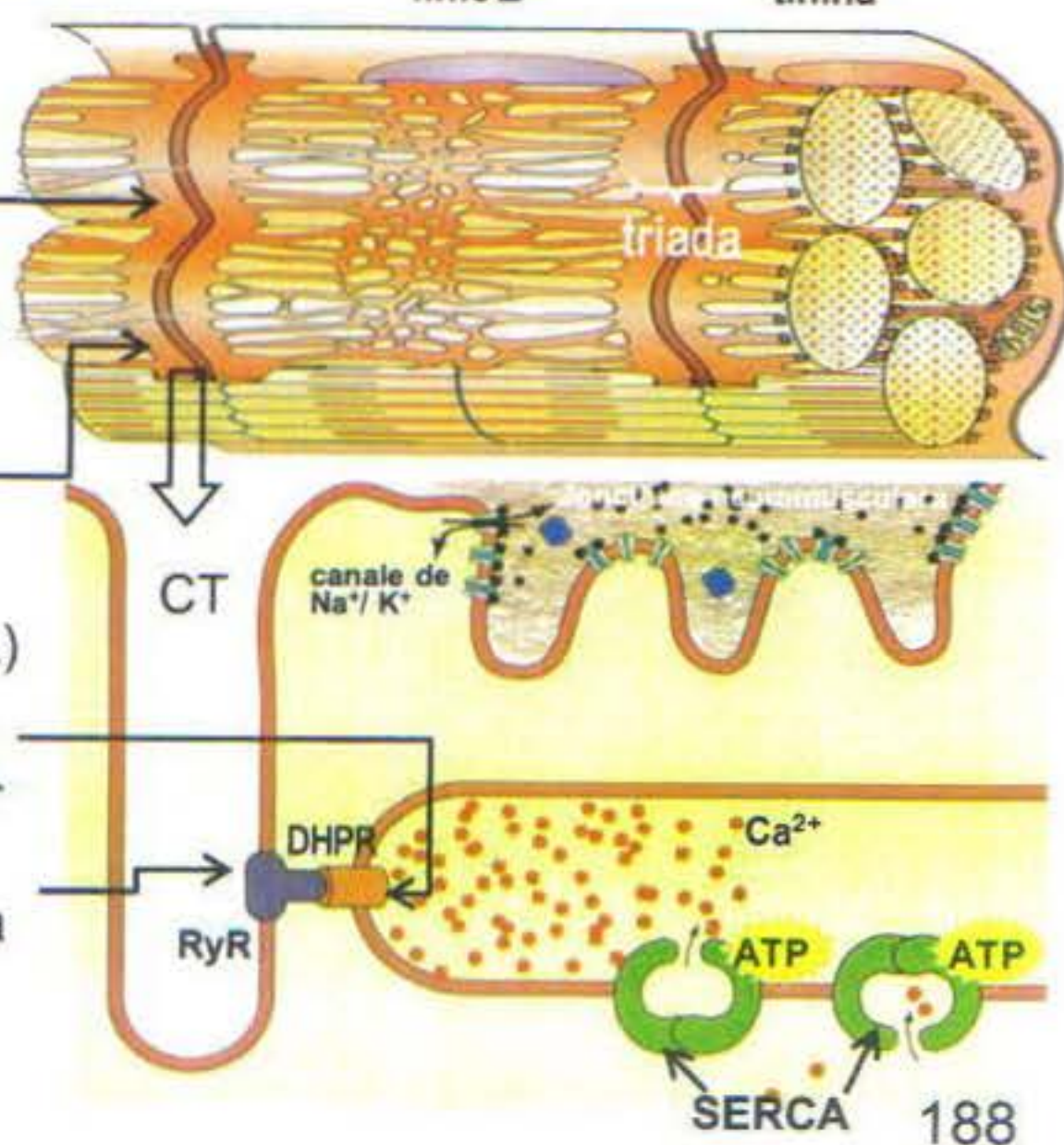
- proteina citoplasmatica ce leaga actina F, localizata in citoplasma sau sarcomere,
- actioneaza ca o punte de legatura intre sarcomere si costamere (structuri membranare ce ancoreaza miofibrilele la sarcoplasma, mentin organizarea spatiala a miofibrilelor si constituie situsul cuplarii mecanice dintre sarcomer si matricea extracelulara)
- implicata in cascade enzimatice ce mentin viabilitatea si functionalitatea celulei
- deficienta / disfunctionalitate → distrofie musculara



Liew CC, Dzau VJ. Molecular genetics and genomics of heart failure. Nat Rev Genet. 2004;5(11):811-25.

Reticul sarcoplasmic

- organizare spatiala specifica
- portiuni longitudinale
 - in membrana lor se gasesc pompe (ATP-azele) de Ca^{2+} (introduc activ Ca^{2+} in depozite ; SERCA: Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase)
- dilatatii (cisterne terminale, CT)
 - situate in apropierea capetelor benzii A
 - au in membrana canale de calciu (receptori pentru rianodina; RyR)
 - la mica distanta (nm) de tubii T (invaginagii ale sarcolemei in structura carora se gasesc "senzori de voltaj" – receptori dihidropiridinici-DHPR)
 - doua cisterne terminale impreuna cu tubul T invecinat = triada
 - calsechestrina: proteina ce leaga Ca^{2+} si il concentreaza in cisterne



Etapele producerii contractiei muschiului striat in organism

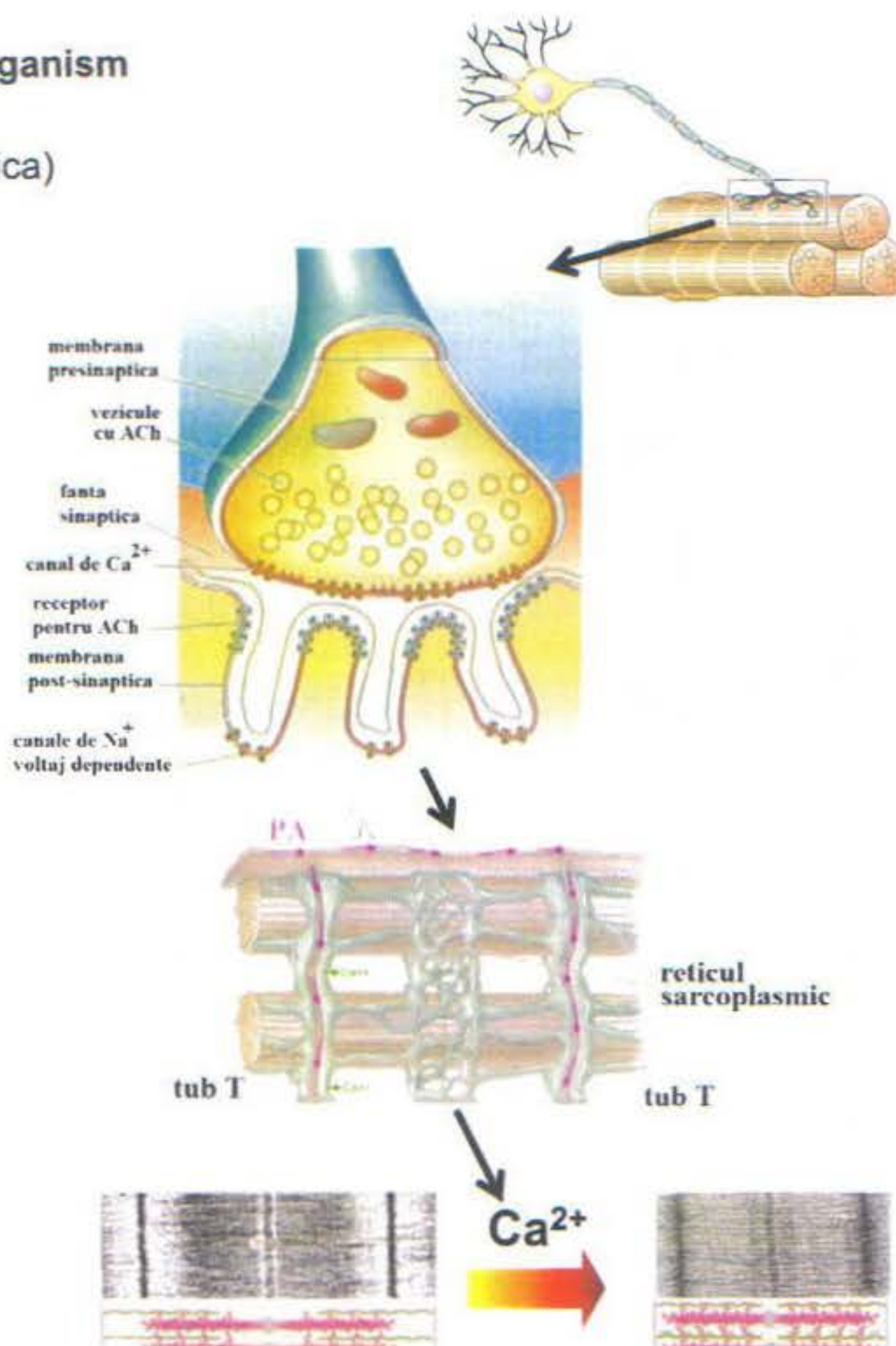
I. Activarea motoneuronului (voluntara / reflexa somatica)

II. Transmiterea semnalului la nivelul placii motorii

III. Generarea potentialului de actiune la nivelul sarcolemei

IV. Cuplarea excitatiei cu contractia

V. Interactiunea dintre actina si miozina (activarea mecanismului molecular al contractiei)



II. Transmiterea semnalului la nivelul placii motorii

Placa motorie - sinapsa neuro- musculara

- elemente constitutive:

- segment presinaptic \Rightarrow membrana butonilor terminali ai neuronilor motori
- fanta sinaptica
- segment postsinaptic \Rightarrow sarcolema fibrei musculare

1. Potentialul de actiune ajunge la nivelul butonilor terminali

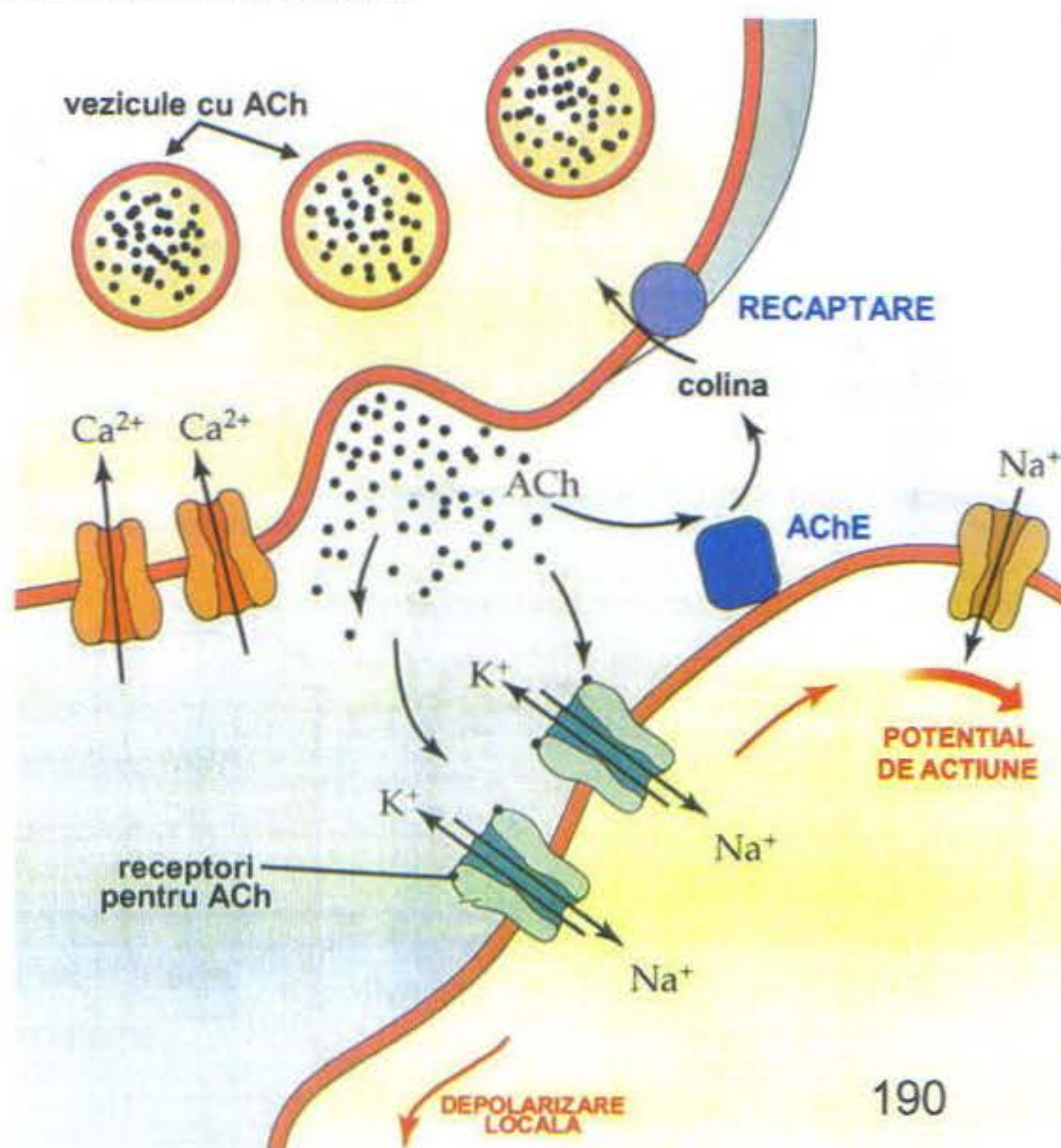
2. Deschiderea canalelor de Ca^{2+} voltaj dependente din membrana presinaptica $\rightarrow \uparrow [\text{Ca}^{2+}]_{\text{intracelular}}$

3. Coalescenta veziculelor cu ACh la membrana presinaptica

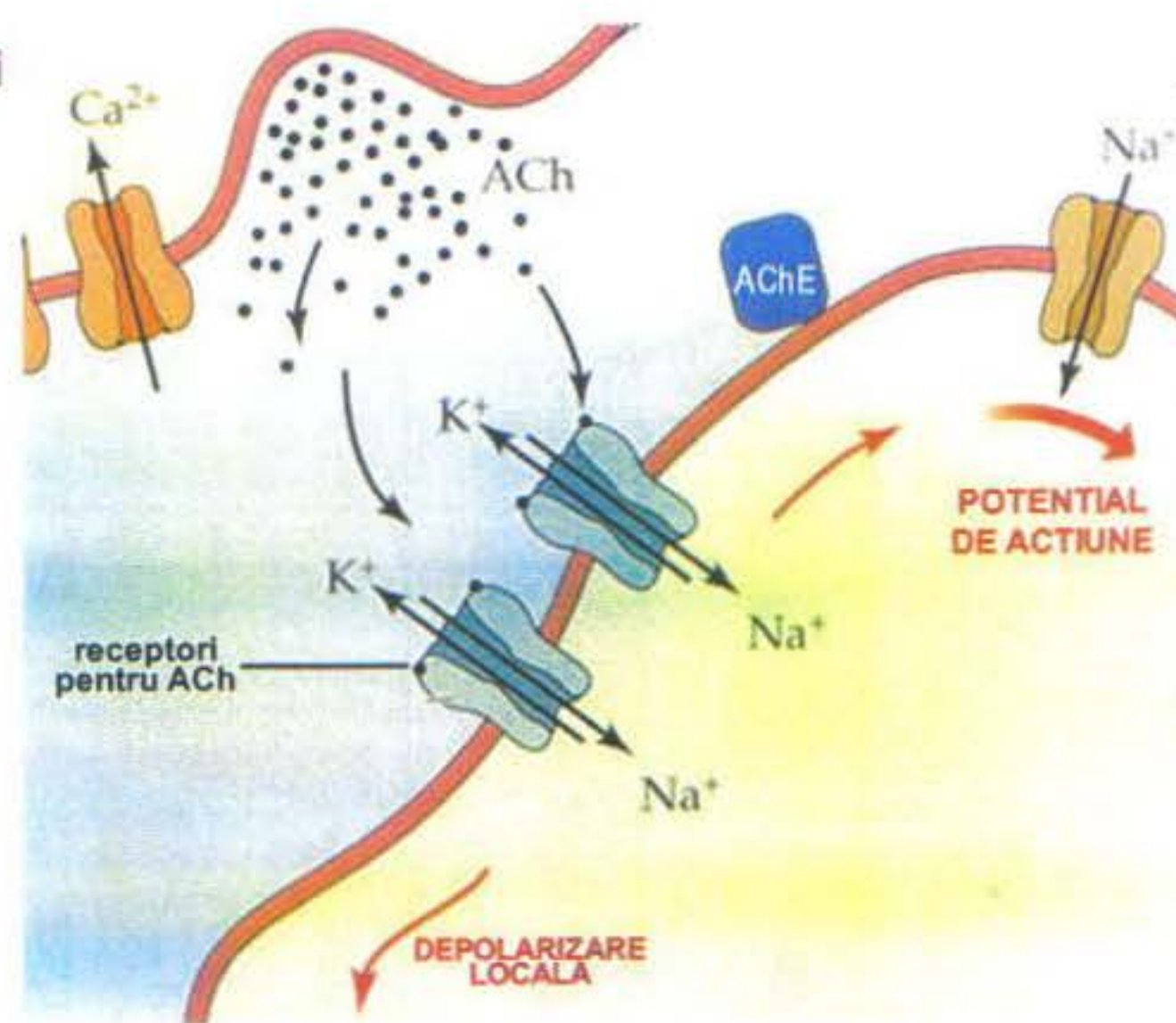
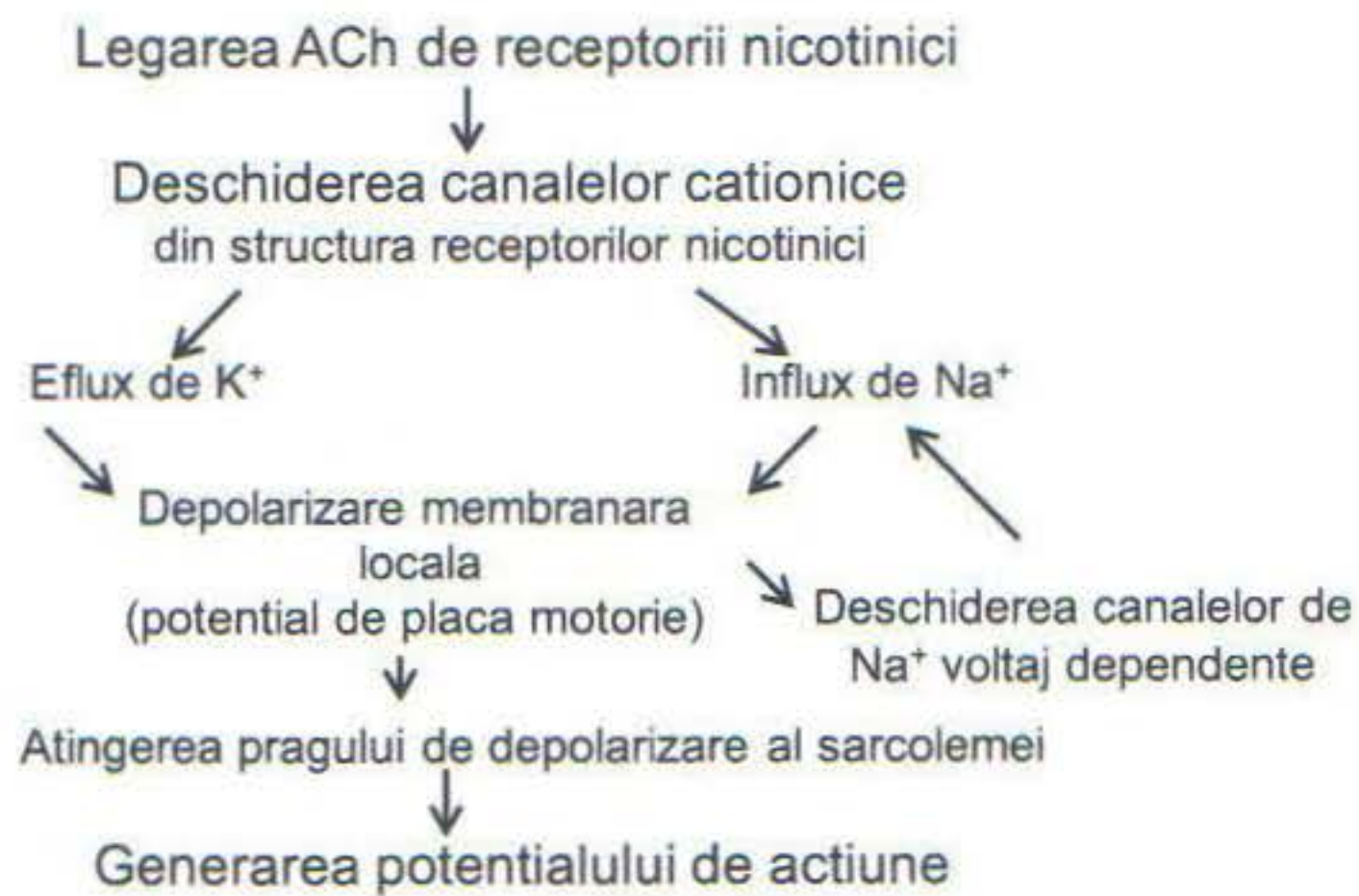
4. Eliberarea ACh in fanta sinaptica (exocitoza)

5'. Acetilcolinesteraza (AChE) cliveaza si inactiveaza ACh \Rightarrow colina este recaptata si reutilizata

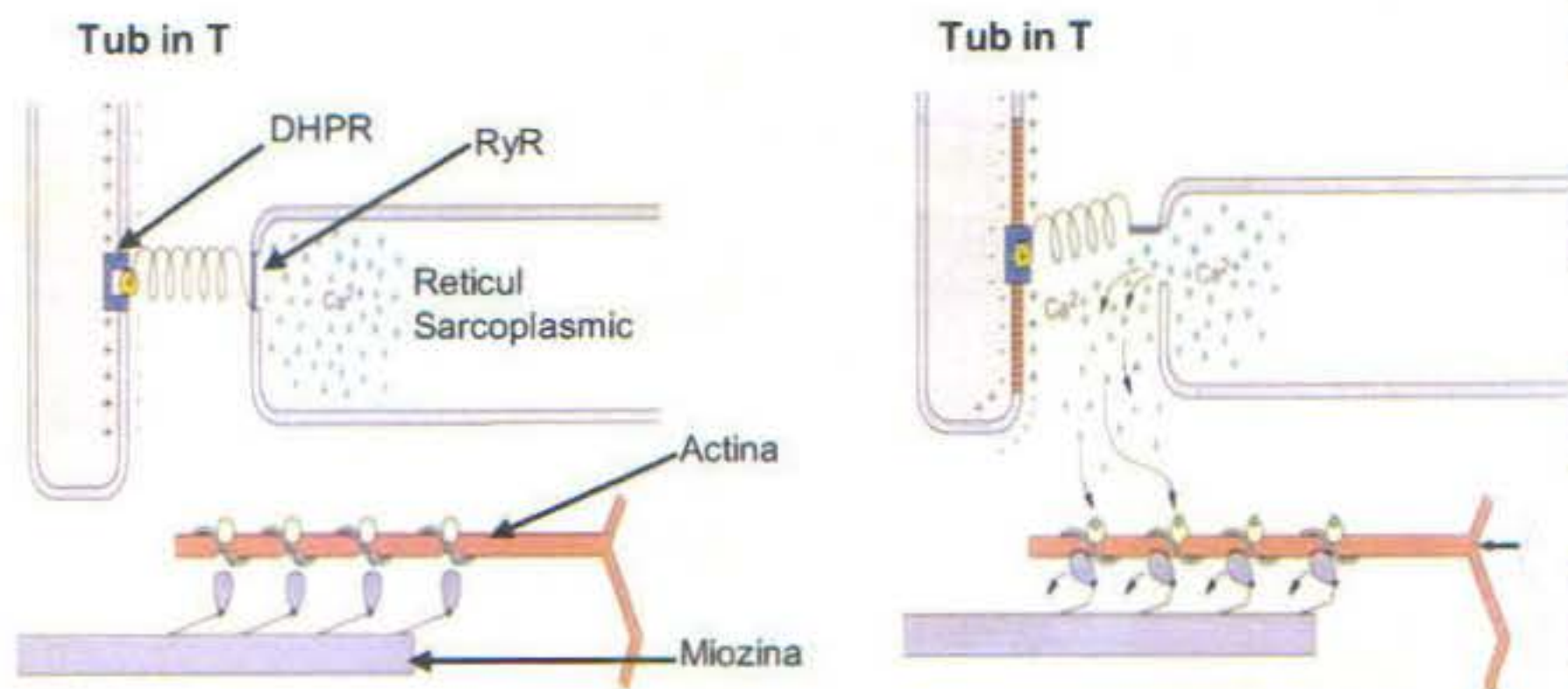
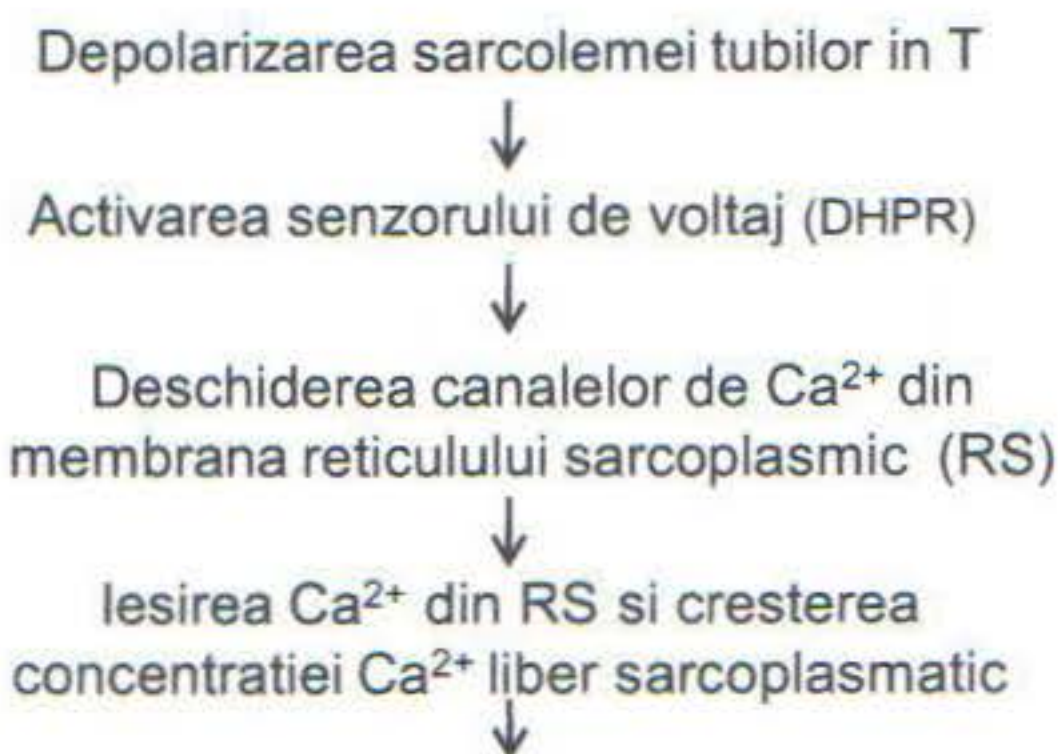
5. ACh leaga si activeaza receptorii nicotinici din membrana postsinaptica (sarcolema)



III. Generarea potentialului de actiune la nivelul sarcolemei



IV. Cuplarea excitatiei cu contractia

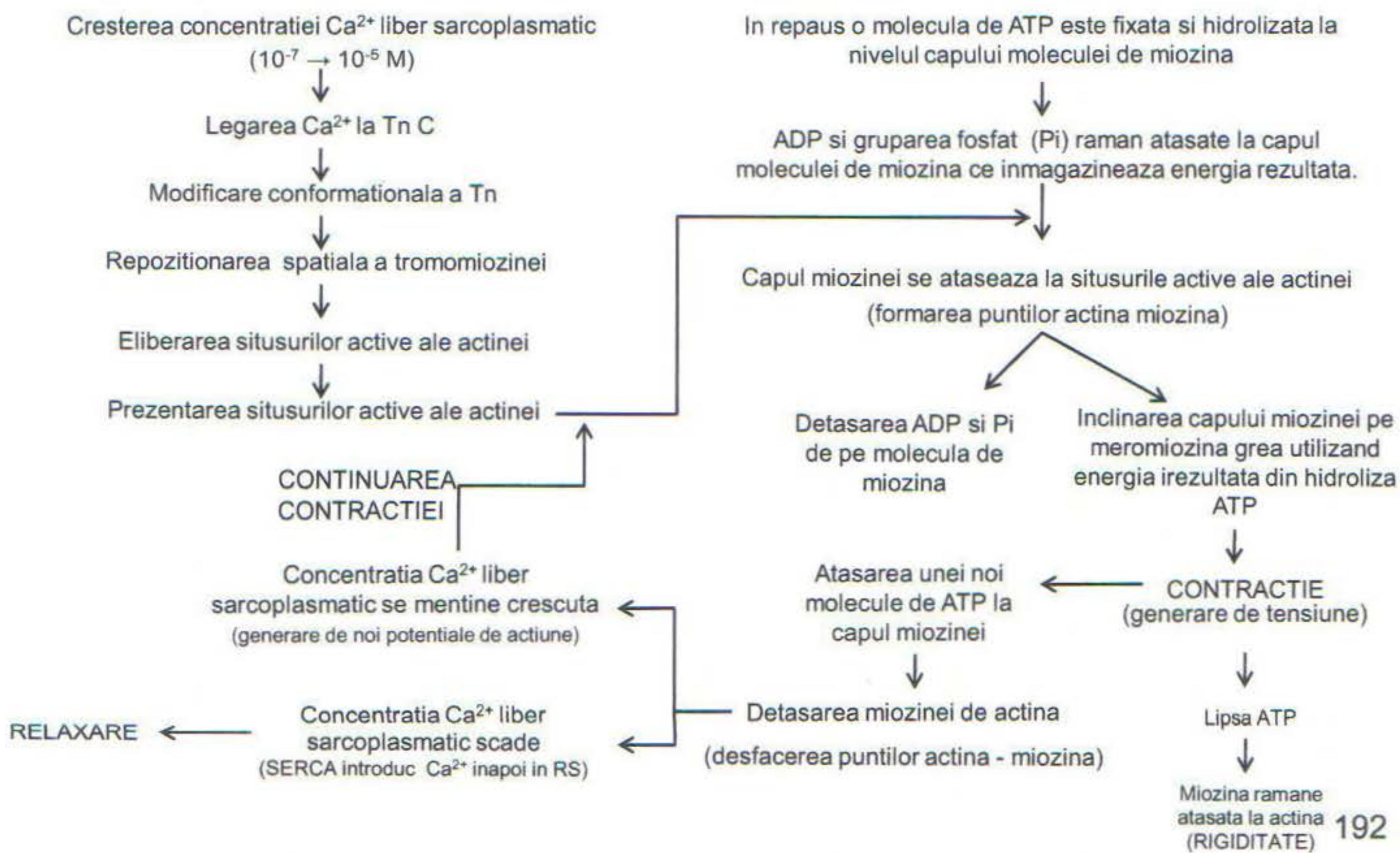


Activarea mecanismului molecular al contractiei

Mecanismul molecular al contractiei

Teoria mecanismului glisant Huxley (1957)

Aparitia potentialului de actiune la nivelul sarcolemei determina



Tipuri de contractii musculare

Contractia musculara → Generare de forta (tensiune)
→ Scurtare

Contractie izotona: contractie musculara cu forta constanta insotita de reducerea lungimii muschiului
- ex: deplasarea segmentelor corporale

Contractie izometrica: contractie fara modificarea lungimii muschiului (forta dezvoltata de muschi = forta opozanta)
- ex: contractia posturala antigravitationala, sustinerea unui obiect.

Contractie auxotonica : forta contractila creste pe masura ce muschiul se scurteaza
- ex: incordarea arcului

Contractie meiotonica : forta contractila scade pe masura ce muschiul se scurteaza

Contractie statica : forta contractila este suficient de mica pentru a nu genera miscare

Contractie concentrica:

- scurtare activa (contractii care permit scurtarea muschiului)
- ex: flexia bicepsului brahial executata pentru a ridica greutati
- forta generata este variabila si inferioara fortei maxime ce poate fi generata de muschi



Contractie eccentrica:

- muschiul contractat este alungit sub actiunea unei forte exterioare superioare fortei maxime generate de contractia muschiului;
- ex: decelerare, amortizarea miscarilor, mers.

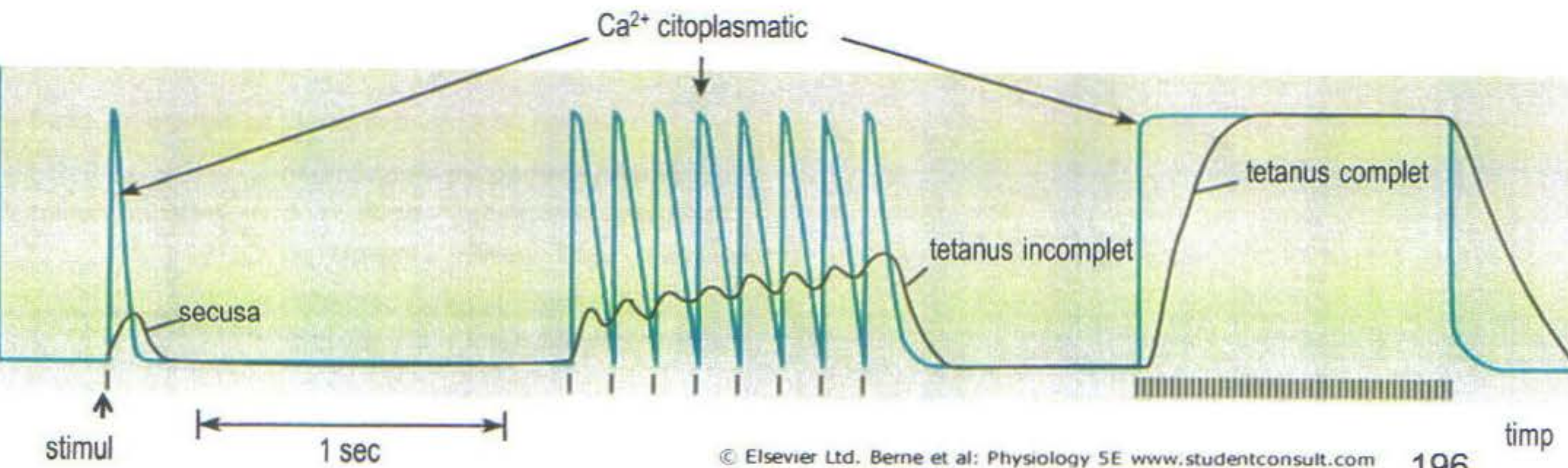


Reglarea contractiei muschiului striat

- Forta contractiei musculare → Frecventa potentialelor de actiune
→ Numar de unitati motorii activate

Frecventa potentialelor de actiune

- Stimul unic (supraliminar) → potential de actiune → descarcare de Ca^{2+} din RS (maximala) → contractie unica = SECUSA
- Stimuli multipli (cu frecventa mica) → potentiale de actiune repetate → descarcare de Ca^{2+} din RS → contractii multiple
- Daca frecventa de stimulare creste astfel incat contractia urmatoare sa apara inaintea finalizarii fazei de relaxare a contractiei precedente → sumare mecanica → tetanus (forta de contractie tetanos > secusa)
- Functie de frecventa de stimulare:
 - Tetanus incomplet
 - Tetanus complet (forta de contractie poate fi de cateva ori mai mare decat cea produsa in cazul secusei)



Unitate motorie

- neuron motor + fibrele musculare corespunzatoare pe care le deservește
- stimularea neuron → potențial de acțiune neuron → potențial de acțiune fibre musculare → contracție simultană
- număr fibre musculare din unitate motorie:
 - mare → contracție puternică (ex: mușchii posturali)
 - mic → contracție precisă (ex: mușchii extrinseci ai globului ocular)

-Tipuri de fibre musculare

- tipul I (lente oxidative, roșii):

- innervate de motoneuroni cu viteză mică de conducere
- numeroase mitocondrii, multă mioglobina,
- metabolism predominant oxidativ
- forță dezvoltată scăzută (10% din cea a fibrelor II B)
- de contracție și relaxare alungit
- foarte rezistente la oboseală

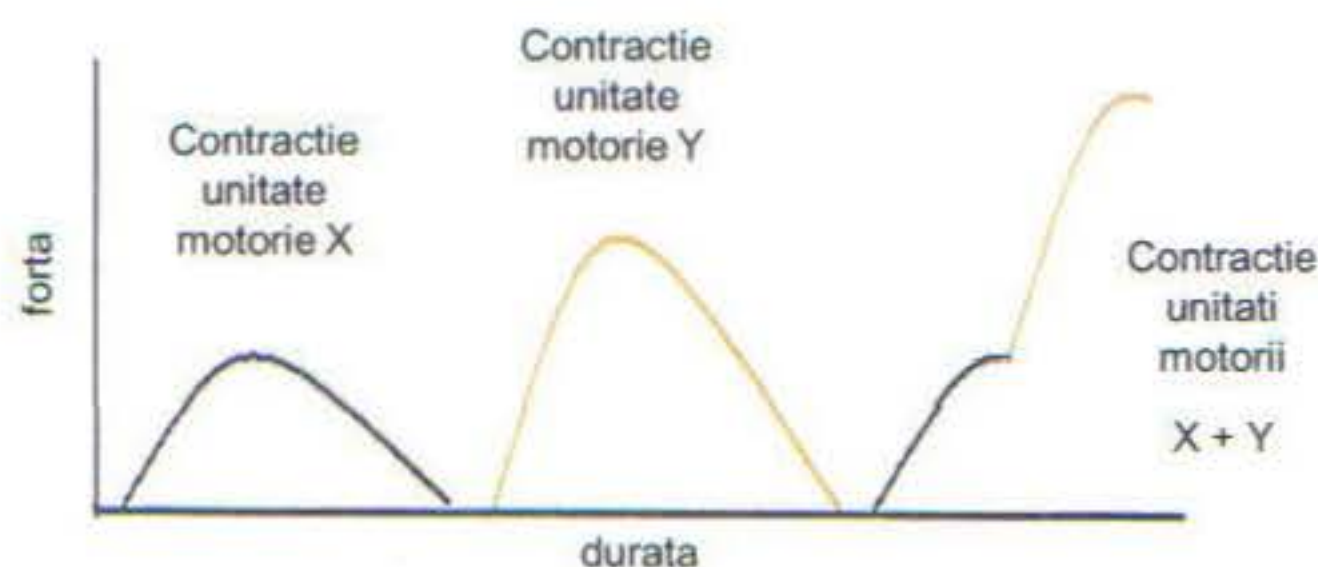
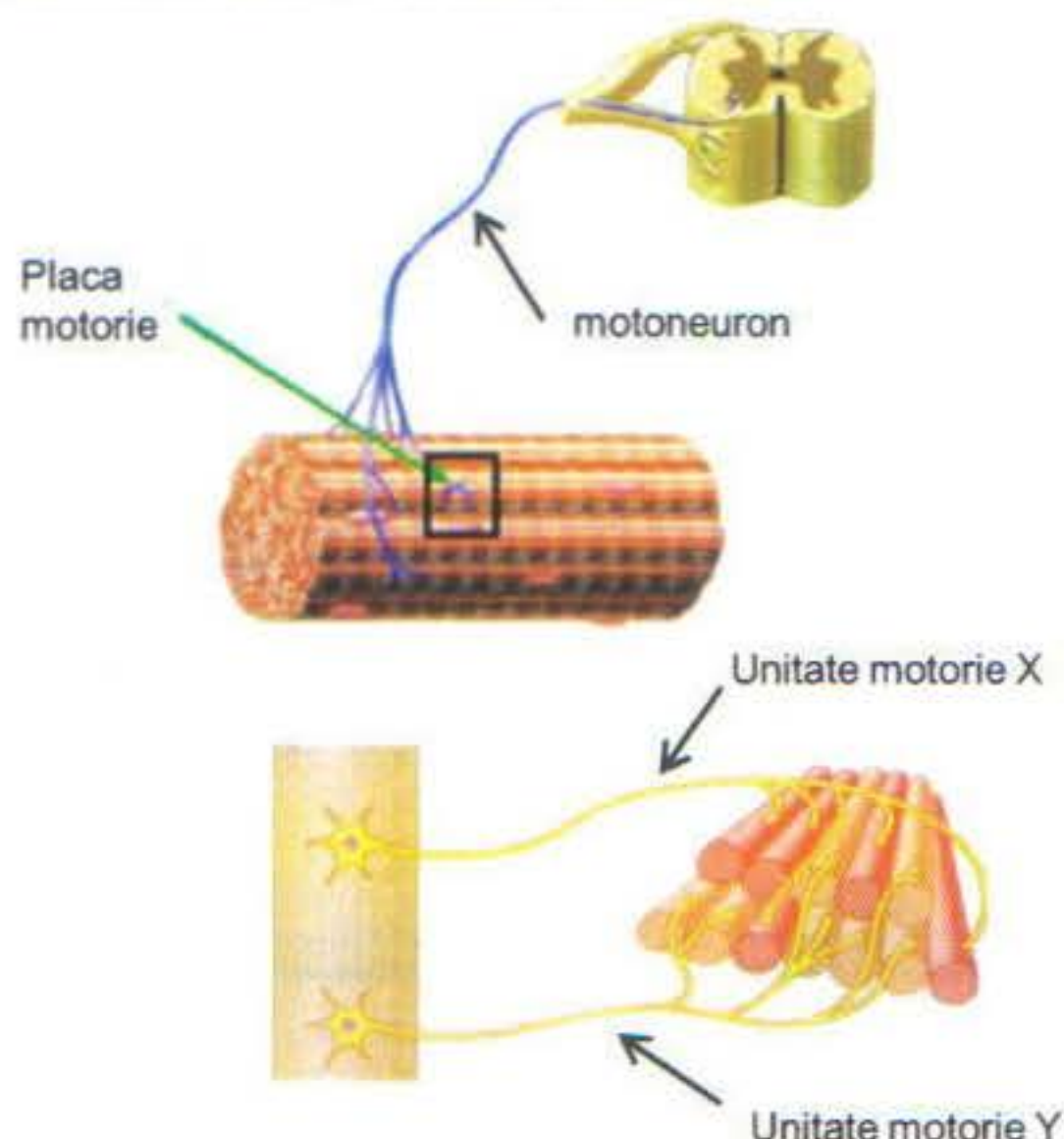
- tipul II B (rapide glicolitice, albe):

- innervate de motoneuroni cu o viteză de conducere mai rapidă
- puține mitocondrii
- metabolism predominant glicolitic
- timp scurt de contracție și relaxare
- forță dezvoltată ridicată în timpul tetanusului
- oboresc rapid

- tipul II A (intermediar, mai rare la om)

- numeroase mitocondrii, multă mioglobina
- capacitate oxidativă și glicolitică ridicate
- timp de contracție și relaxare mai mic decât al fibrelor IIB
- rezistente la oboseală

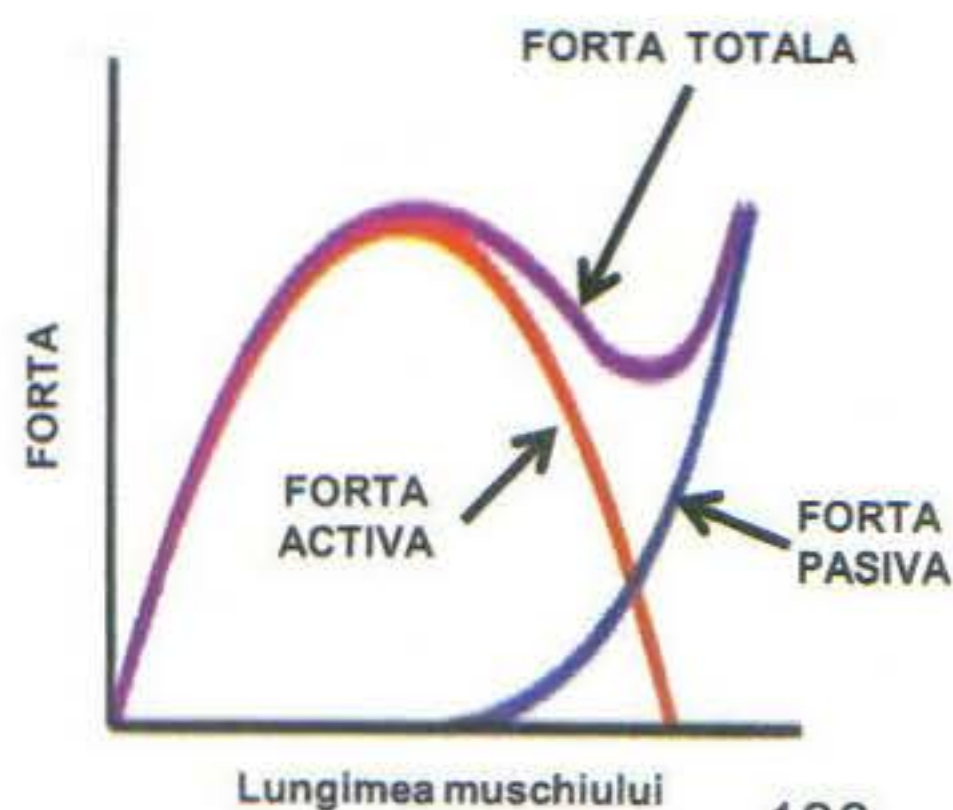
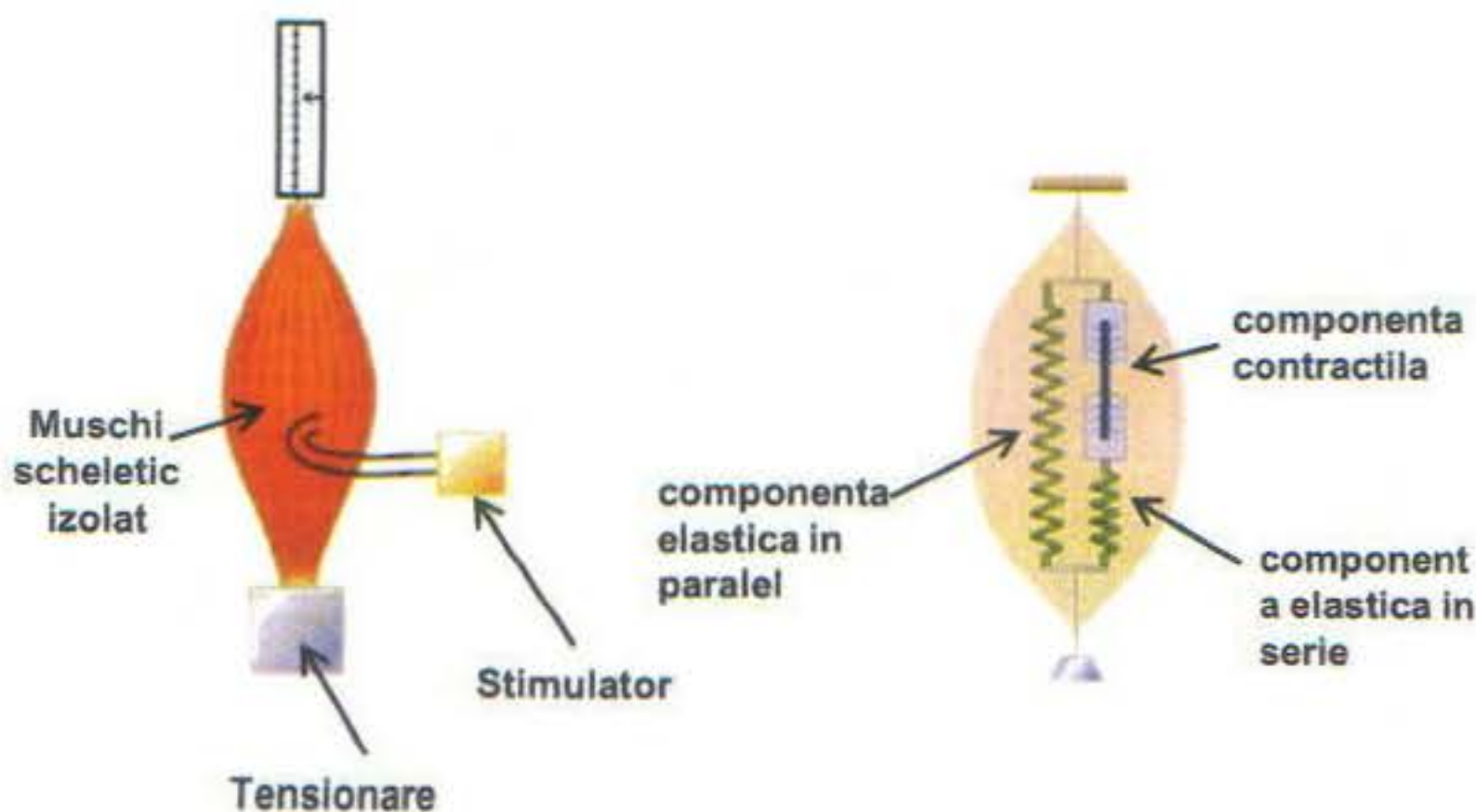
- recrutare: cu cât forța necesară este mai mare cu atât sunt activate mai multe unități motorii (sumare spațială)



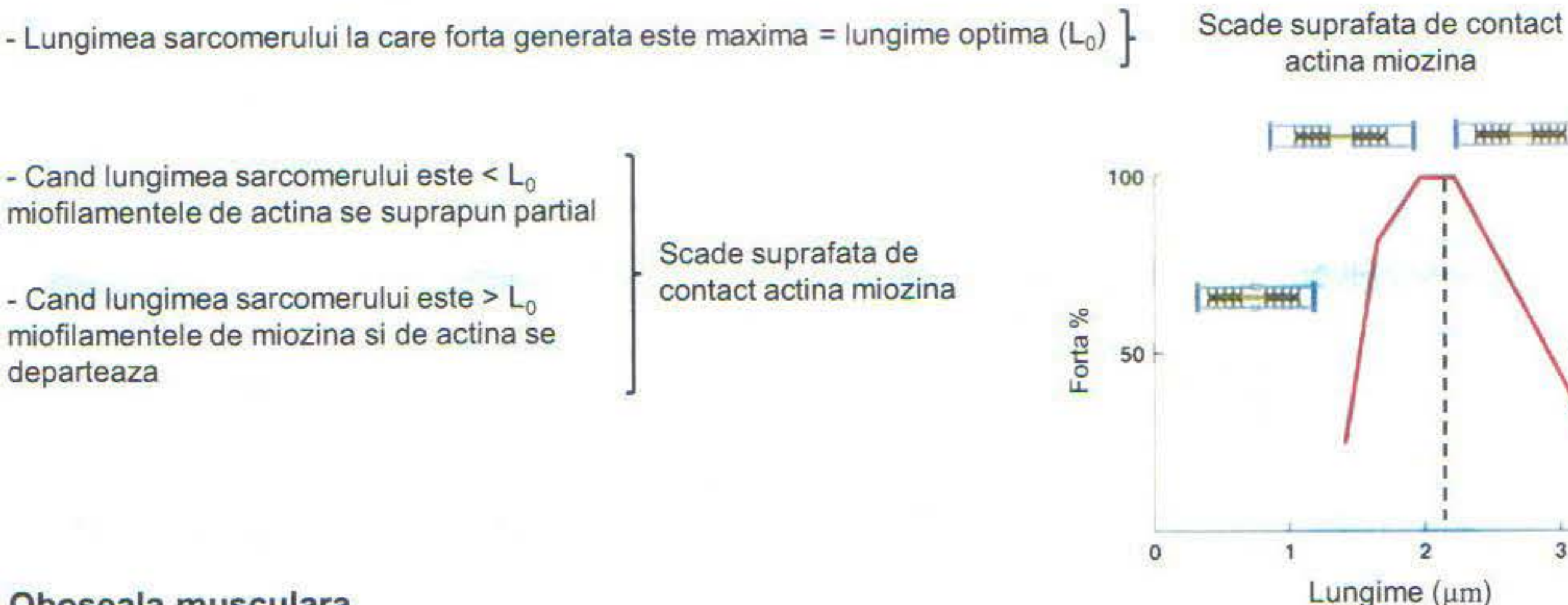
Componenta activă și componenta pasivă a forței musculare

Experimental - mușchi izolat - înregistrare:

- rezistența opusă la întindere de mușchiul relaxat → tensiunea crește la început mai lent iar apoi brusc
 - tensiunea înregistrată = FORTA PASIVĂ determinată de tensionarea elementelor elastice din structura mușchiului
- același experiment, dar se măsoară forța generată de stimularea electrică a mușchiului la diferite lungimi → forța măsurată crește până la o anumită lungime (lungime optimă) după care scade; la lungimi foarte mari tensiunea crește brusc.
 - tensiunea înregistrată = FORTA TOTALĂ, suma dintre tensiunea pasivă și tensiunea activă
 - diferența dintre FORTA TOTALĂ și FORTA PASIVĂ este FORTA ACTIVĂ (contractia musculară propriu-zisă)
- explicație: în structura mușchiului există structuri elastice și contractile conectate în serie/paralel
 - componenta contractilă: miofilamentele de miozină și actină;
 - componenta elastică în paralel: țesut conjunctiv din mușchi (epi-, endo-, perimisium);
 - componenta elastică în serie: țesut conjunctiv din tendoane.



Forța contractilă (activă) a fibrei musculare este dependentă de lungimea sarcomerului



Oboseala musculară

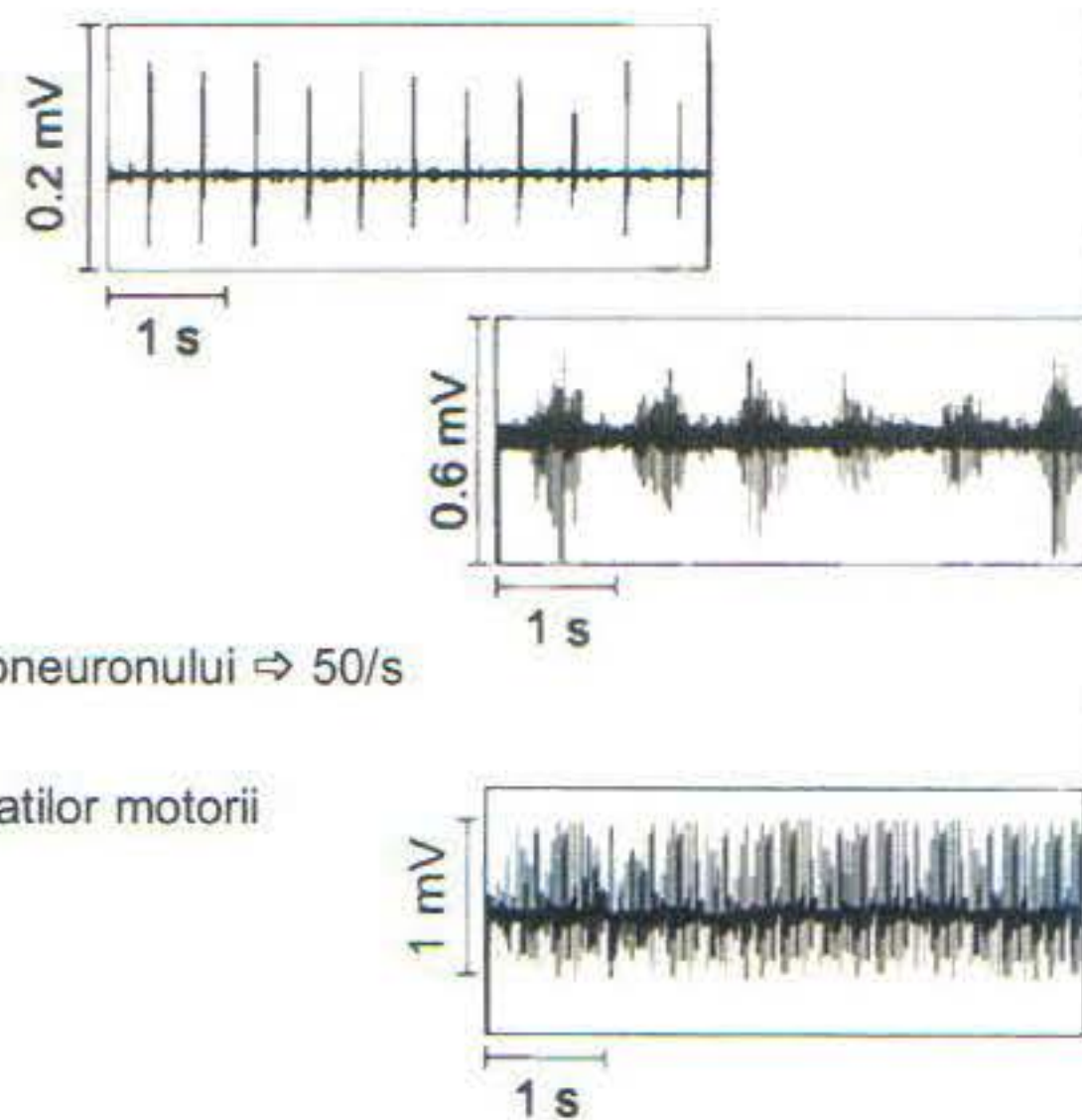
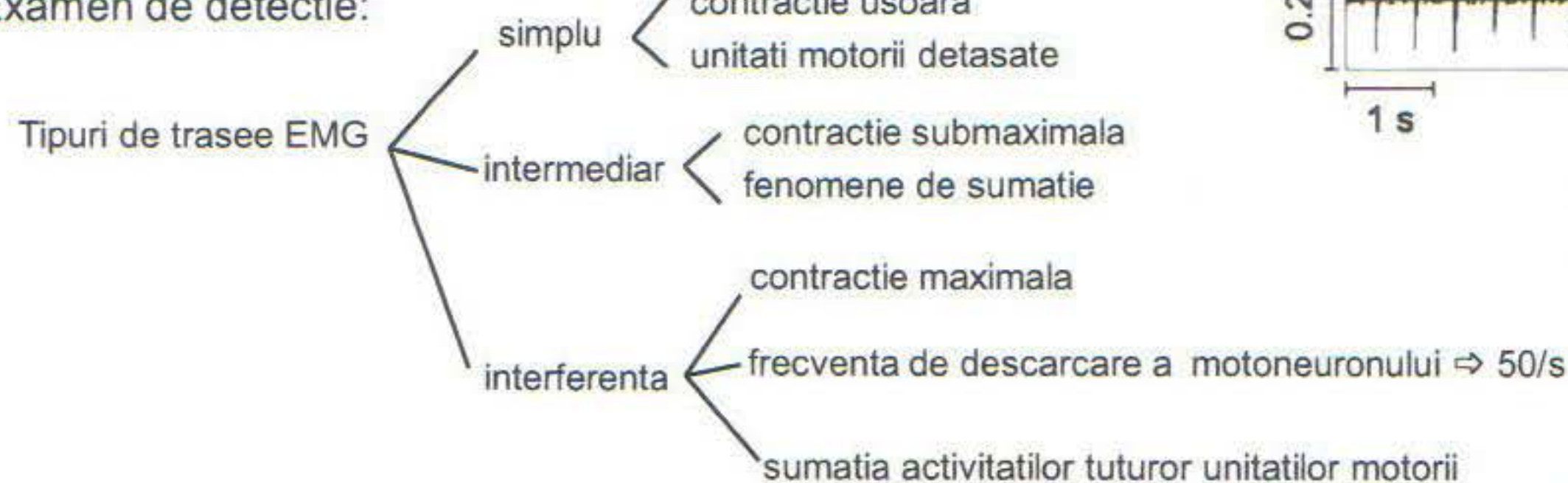
-Exercițiu intens

- acumulare de acid lactic: la 15 - 26 mM → reduce pH intracelular (la ~6.2) → alterează legarea Ca^{2+} la TnC și reduce numărul interacțiunilor actina - miozina
- acumulare de fosfat anorganic: - inhibă eliberarea Ca^{2+} din RS
 - reduce sensibilitatea aparatului contractil la Ca^{2+}
 - alterează interacțiunea actina - miozina.
- reducerea rezervelor de glicogen
- creșterea ADP
- creșterea K^+ intracelular
- generarea de radicali liberi.

- sistemul nervos central participă prin modularea percepției senzației de oboseală musculară

Electromiografia

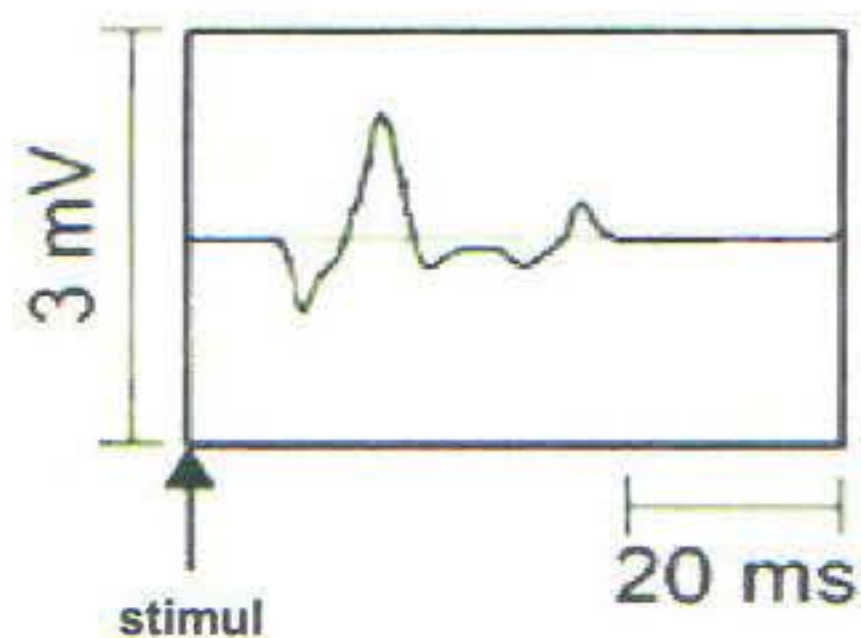
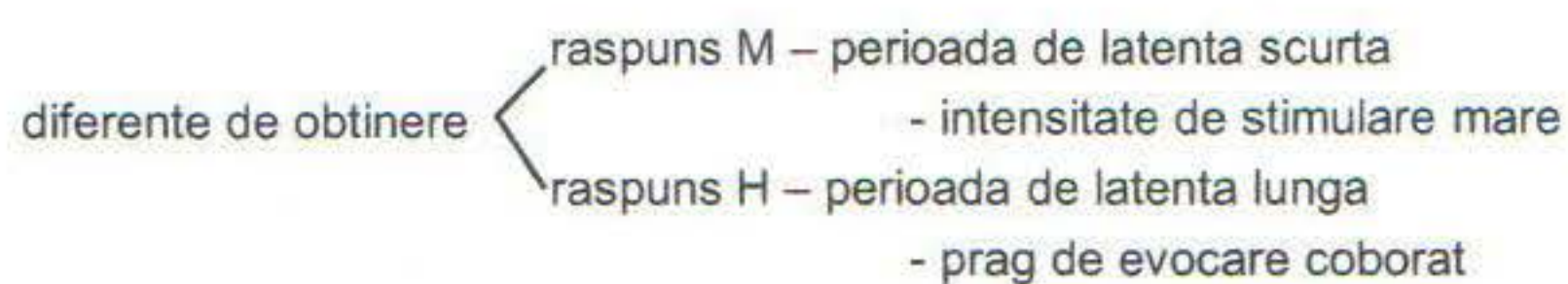
-Examen de detecție:



Electromiograma de stimulo - detecție

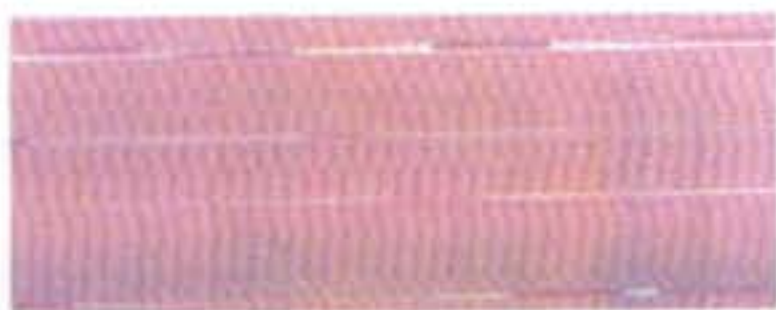
- înregistrarea activității bioelectrice musculare după stimularea nervului

- răspuns M - stimularea fibrelor motoare
- răspuns H - stimulare reflexă

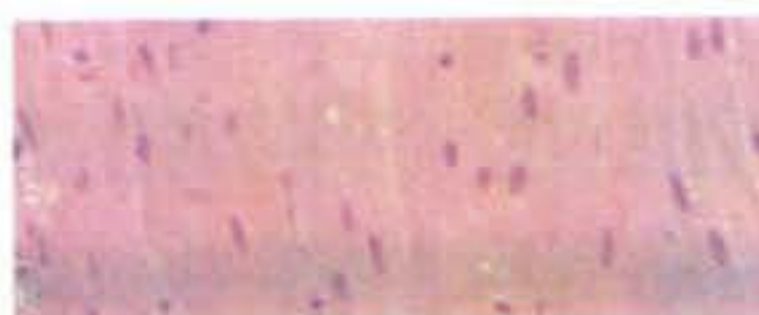


Fiziologia muschiului neted

Mușchii netezi cuprind toate tipurile de țesut muscular ce nu prezintă striiații transversale caracteristice mușchilor scheletici și miocardului.



Muschi scheletic



Muschi neted

Mușchii netezi sunt implicați în

- funcționarea multor organe (stomac, intestin, vezică urinară, uter, bronhii, etc.)
- reglarea rezistenței vasculare și implicit a fluxului sanguin

Statusul contractil al mușchiului neted este controlat de

- sistemul nervos vegetativ (*! Mușchii netezi nu sunt sub control voluntar*)
- factori umorali generali / autocrini / paracrini
- factori mecanici și agenți chimici locali

Indiferent de stimul, mușchii netezi utilizează mecanismul ciclării punților actină – miozină pentru realizarea forței și ioni de calciu pentru inițierea contracției.

Fibrele musculare netede pot exista:

- izolate (de exemplu: celulele musculare netede la nivelul capsulei splenice sau celulele mio-epiteliale de la nivel glandular);
- sub formă de straturi sau tunici (de exemplu în pereții tractului digestiv, vaselor sangvine, vezicii urinare);
- în grupuri mici (de exemplu mușchii erectori ai firului de păr).

Celule musculare netede – caracteristici generale

- Celule alungite, fusiforme cu lungimi de 50 – 100 μm și diametru de 2 – 5 μm ;
- uni-nucleate cu nucleul dispus central;
- Citoplasma omogenă, lipsită de striiațiile transversale, mitocondrii în număr mai mic decât mușchiul scheletic ;
- Metabolismul este preponderent glicolitic;
- Sistemul tubilor în T și triadele existente în mușchiul striat nu se regăsesc în mușchiul neted;
- La exteriorul celulei se diferențiază plasmalema ce prezintă invaginații, numite caveole implicate și în transportul transmembranar al calciului;
- Cisternele reticulului sarcoplasmic se termină în vecinătatea caveolelor.

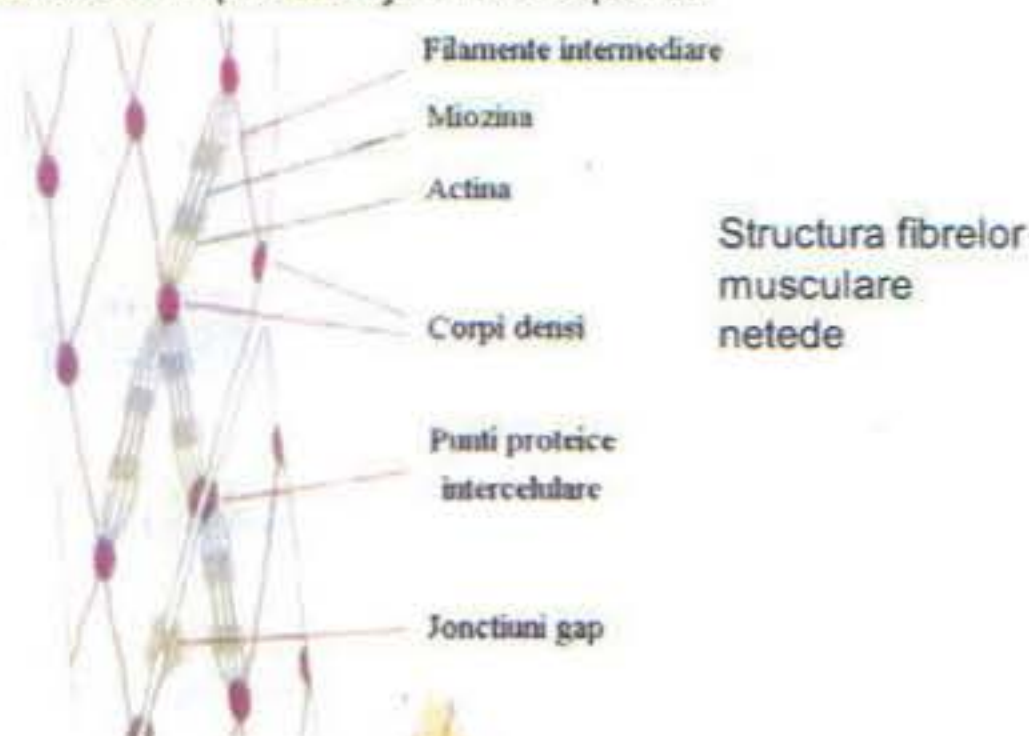


Celula musculara neteda

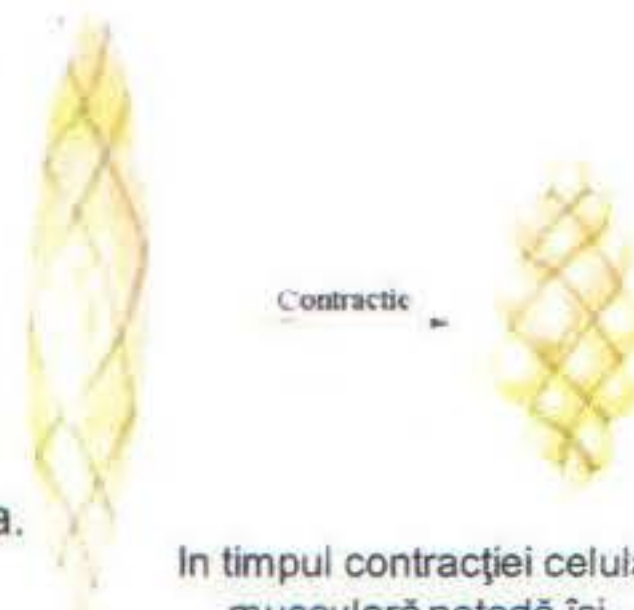
- Miofilamentele, lungi de 1 μm și cu diametru de 5 – 8 μm sunt evidențiate prin microscopie electronică ; conțin actină F.

-Printre filamentele de actină se găsesc și filamente de miozină, într-un raport miozină/actină de 1/10 (în mușchiul scheletic raportul este de 1/2).

- exista tropomiozina dar lipsește troponina.
- Caldesmona îndeplinește un rol asemănător troponinei din mușchiul scheletic.
- Celulele musculare netede nu sunt organizate în sarcomere.
- Filamentele de actină sunt atașate la așa numiții corpi denși.
- Corpii denși
 - localizați la nivelul sarcolemei sau răspândiți în sarcoplasmă
 - sunt conectați printr-un schelet format din proteine structurale (filamente intermediare)
 - conectați prin punți proteice intercelulare → transmit forța de contracție de la o celulă la alta.



Structura fibrelor musculare netede

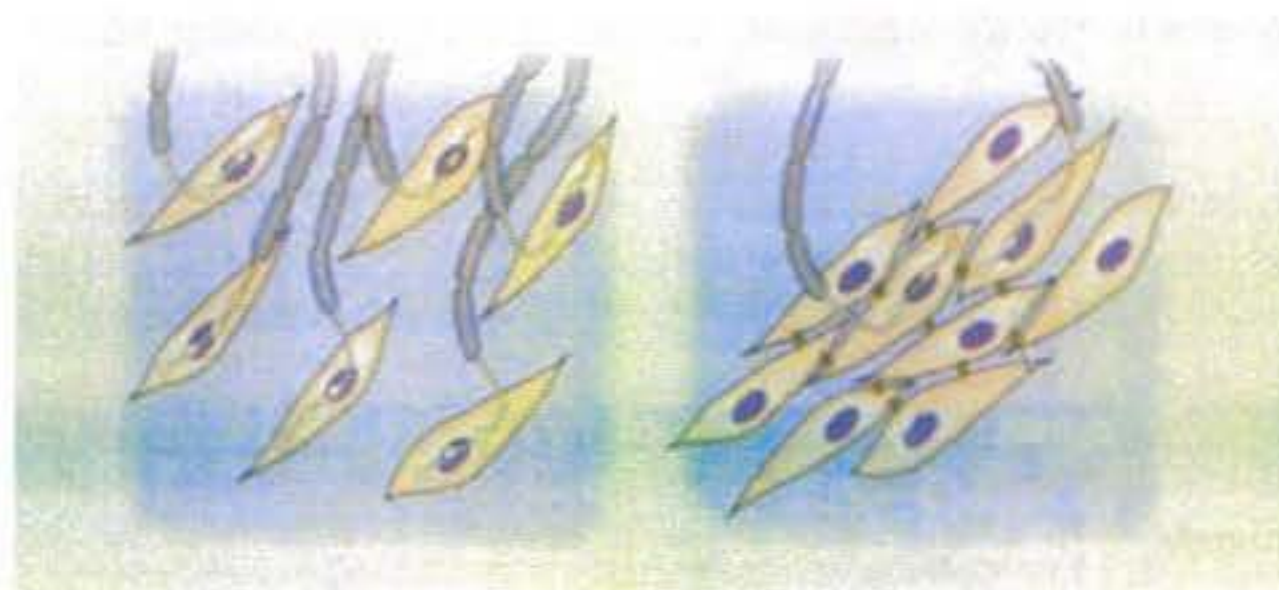


In timpul contracției celula musculară netedă își micșorează toate cele trei dimensiuni.

Clasificarea mușchilor netezi

Din punct de vedere fiziologic (al tipului de excitație ce declanșează contracția) mușchii netezi pot fi clasificați în:

A. unitari



B. multiunitari

Mușchi netezi mono-unitari (viscerali):

- Mușchii netezi ai viscerelor (ex: tract digestiv, vezică urinară, ureter și uter) precum și cei din pereții vaselor de sânge mici;
- Fibrele musculare sunt interconectate prin joncțiuni gap ce prezintă o permeabilitate crescută pentru ioni:
 - Ioni pot traversa membrana celulară facilitând transmiterea depolarizării între celulele musculare
 - Depolarizarea spontană sau provocată a unei celule musculare netede cuprinde întregul țesut = sincițiu funcțional.
- Mușchii netezi viscerali se găsesc în mod permanent într-o stare de contracție parțială denumită tonus miogen.
 - Intindere → depolarizare → stress-contracție → creșterea tonusului existent
(ex: vasele sanguine mici → autoreglarea miogenă a fluxului sanguin local).

-Plasticitatea (stress-relaxarea):

- Tensionarea la o anumită lungime este urmată de relaxare dacă respectiva tensionare este menținută
- Creșterea lentă a tensiunii parietale determină doar o ușoară modificare a presiunii intraluminale.
- Această proprietate permite oricărui organ cavităar să mențină o presiune aproximativ constantă în interiorul său indiferent de alungirea fibrelor musculare. (ex.: capacitatea vezicii urinare de a depozita temporar urină).

- Celulele musculare netede pot descărca spontan potențiale de acțiune = „pacemaker” (generator de ritm).

- Potențialul membrănar al mușchiului neted este de obicei instabil și poate prezenta fluctuații ritmice.
- De exemplu, la nivelul tractului gastrointestinal există variații modificări ritmice spontane ale potențialului membrănar al celulelor musculare netede cu frecvența de 3-15/min și amplitudinea de 10-20 mV.

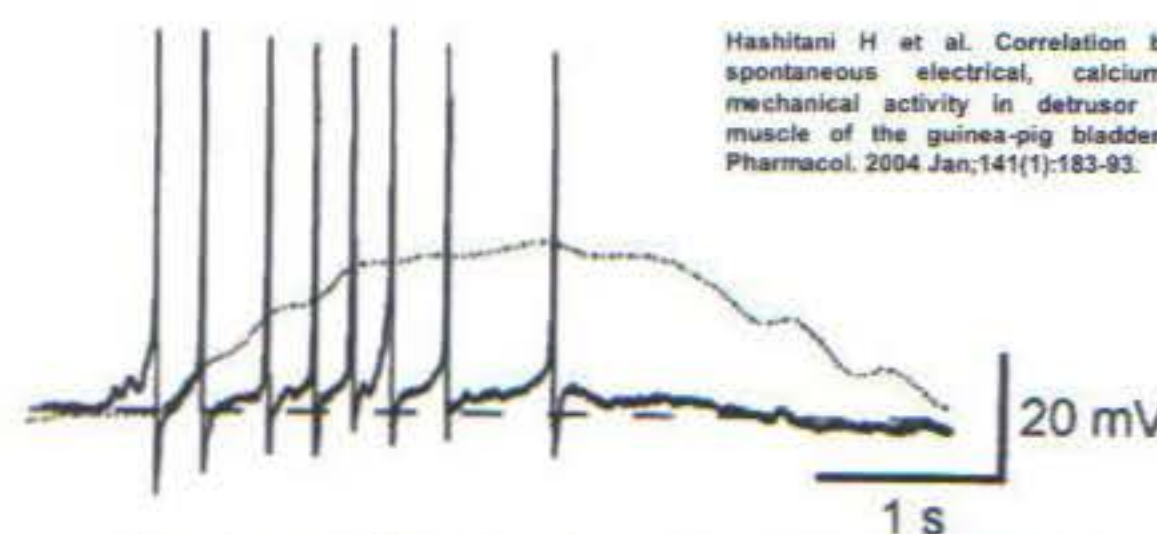


Trenuri de potențiale de acțiune (înregistrate la nivelul mușchiului neted intestinal)

- Dacă depolarizarea spontană „sumată” cu o undă slabă de excitație (potențial local produs de un excitant subliminar) depășește pragul de excitație se declanșează trenuri de potențiale de acțiune urmate de o contracție lentă.

- Durata contracției depinde de numărul de potențiale de acțiune.

- Aceste contracții pot fuziona (tetanos) la frecvențe foarte mici.



Hashitani H et al. Correlation between spontaneous electrical, calcium and mechanical activity in detrusor smooth muscle of the guinea-pig bladder. Br J Pharmacol. 2004 Jan;141(1):183-93.

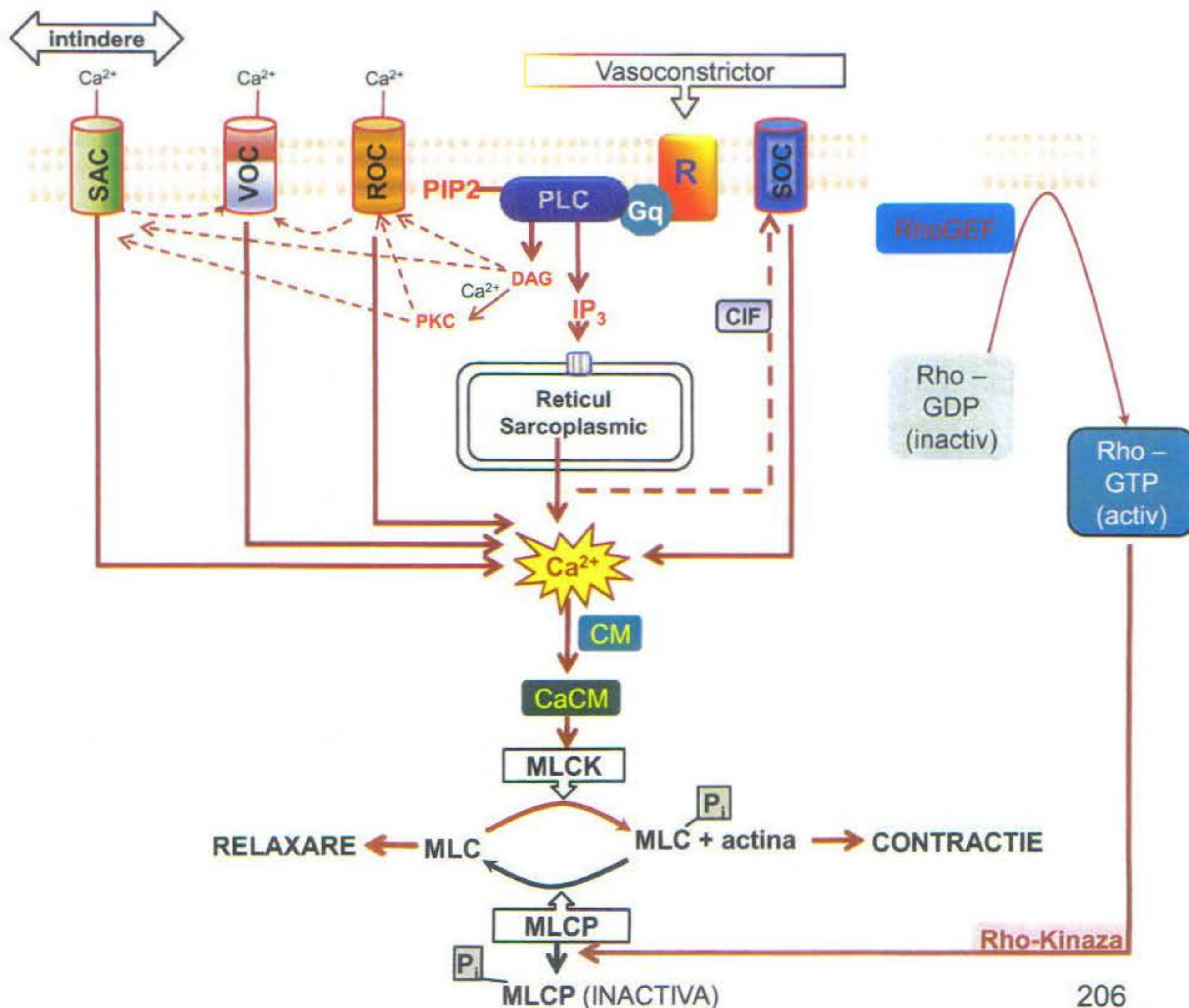
Tren de potențiale de acțiune și contractia determinată

Mușchi netezi multi-unitari

- Fibre musculare inervate de terminațiile nervoase corespunzătoare → astfel încât există multiple unități motorii.
- Joncțiunile gap sunt rare → fibrele musculare acționează complet independent de celelalte.
- Acest tip de mușchi nu reacționează ca un tot unitar
- Prezintă un răspuns gradat în funcție de intensitatea stimulului.
- Excitația este inițiată în special de către impulsuri sosite pe calea nervilor vegetativi (tonus neurogen).
- Se găsesc la nivelul vaselor de sânge, epididimului și canalelor deferente, irisului, corpiilor ciliari și mușchilor piloerectori

Contractia mușchiului neted

- necesita creșterea concentrației Ca^{2+} intracitoplasmatic ($\times 100$) urmată de cuplarea Ca^{2+} cu calmodulina (CM).
- complexul Ca^{2+} -CM (CaCM) activează kinaza lanțurilor usoare de miozina (MLC Kinaza) urmată de fosforilarea MLC la nivelul reziduurilor de serină.
- fosforilarea MLC necesită un singur ATP și este esențială pentru
 - activitatea ATP-azică a miozinei
 - atasarea punctelor transversale la actina.
- energia necesară contractiei este eliberată prin hidroliza ATP ca urmare a activității ATP-azice a miozinei
- creșterea concentrației Ca^{2+} intracelular :
 - influx transmembranar prin canalele de Ca^{2+}
 - voltaj-dependente (VOC)
 - operate de receptor (ROC)
 - operate de rezerve (SOC)
 - activate de întindere (SAC)
 - eliberarea din depozite intracelulare (ex.: reticul sarcoplasmic; RS).
- contractia mușchiului neted este rezultatul acțiunii stimulilor specifici (activarea receptorilor sau întindere)
 - Substanțele vasoconstrictoare (noradrenalina, angiotensina II, endotelina) → leagă receptorii membranari specifici → activează proteina Gq → stimulează activitatea fosfolipazei C (PLC) → catalizează formarea de diacilglicerol (DAG) și inozitoltrifosfat (IP_3) din fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat membranar (PI).
 - IP_3 activează receptorii specifici de pe membrana reticulului sarcoplasmic → eliberarea de Ca^{2+} în citosol.
 - DAG împreună cu Ca^{2+} activează protein kinaza C (PKC) → fosforilează proteinele țintă intracelulare (canale de Ca^{2+} de tip L, proteine ce reglează interacțiunea actina – miozina).
 - Alungirea fibrelor musculare netede → deschidere SAC → depolarizare → activare VOC → influxul de Ca^{2+} → contractie
 - Eliberarea Ca^{2+} din depozite → activarea canalelor de Ca^{2+} activate de depozite (posibil mediata de factorul influx al Ca^{2+} ; CIF)



Relaxarea muschiului neted

-este rezultatul: - fie a îndepărtării stimulului ce a provocat contractia;

- fie a acțiunii directe a unor substanțe ce inhibă mecanismul contractil.

-este necesara:

- scăderea calciului liber citozolic

- de către pompe specifice (ATPaze de Ca^{2+}) prezente

în membrana reticulului sarcoplasmic

(calsequestrin, calreticulin =
proteine din RS ce fixeaza Ca^{2+})

la nivelul sarcolemei
(stimulate de CM)

- sistemul antiport $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ sarcolemal

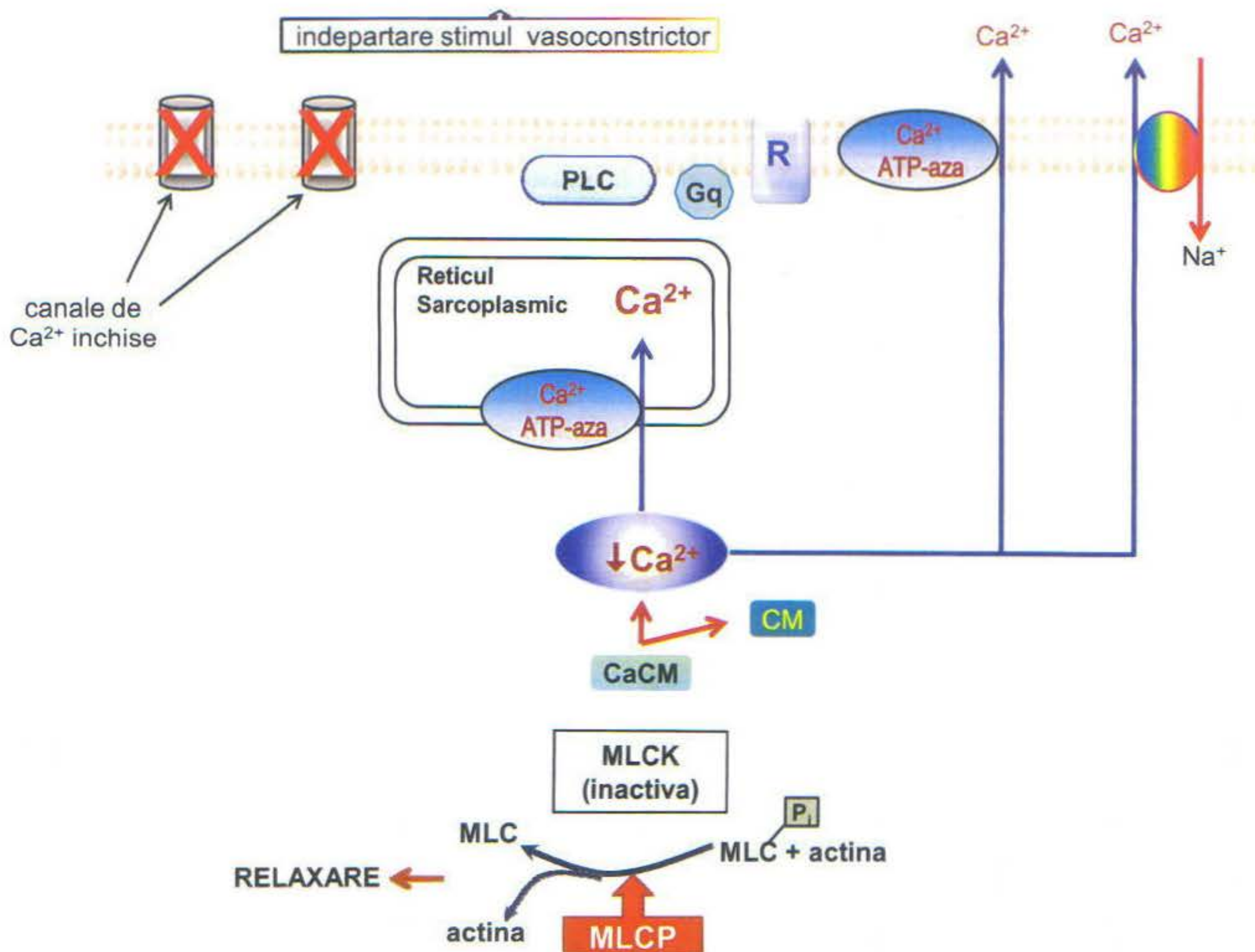
- inactivarea canalelor de Ca^{2+} (dependente de receptor, dependente de voltaj) de la nivelul sarcolemei

-amplificarea activității MLCP.

- reactivitate anormală a mușchiului neted:

- ← alterarea mecanismelor care
 - sechestreaza Ca^{2+} în depozitele intracelulare
 - mediaza eliminarea lui în spațiul extracelular
- ← reducerea activității MLCP.

-Exemplu: creșterea activității căii de semnalizare RhoA/Rho kinaza determină amplificarea răspunsului contractil și poate fi implicată în fiziopatologia disfuncției erectile sau poate contribui la amplificarea contractiei sau a comportamentului spastic al mușchilor netezi în afecțiuni ca astmul bronșic sau ateroscleroza



Interacțiunea actina – miozina în muschiul neted

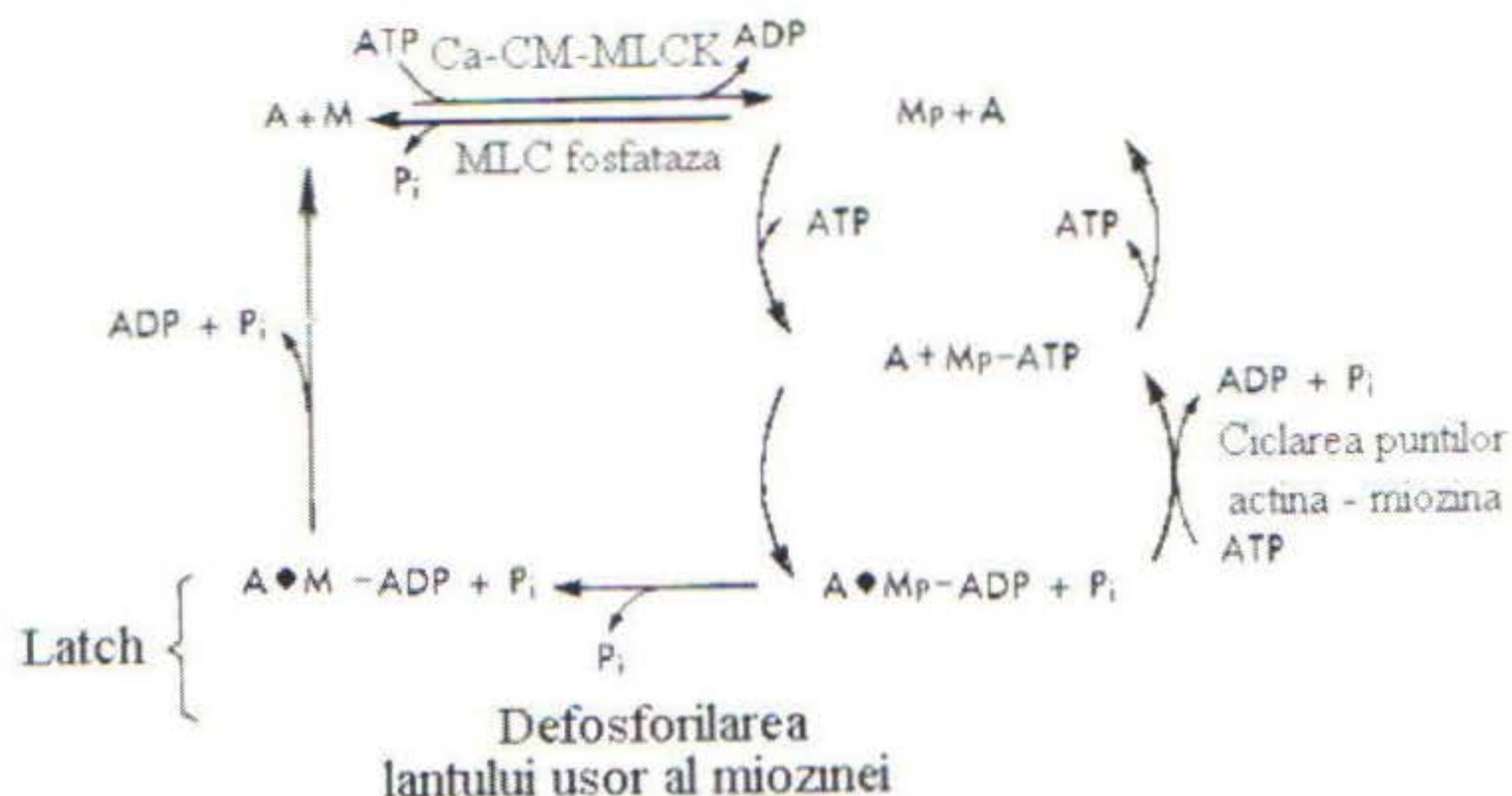
- Procesul ciclic de atasare – desfacere – reatasare a punctilor transversale decurge la fel ca în cazul muschilor scheletici.

- ATP se atasează la miozina fosforilată (de către MLC kinază) → ATP-ul va fi hidrolizat în ADP și fosfat anorganic → energia rezultată este utilizată pentru mișcarea capetelor miozinei.

- Urmează atasarea unei noi molecule de ATP → desprinderea miozinei de pe actină → revenirea capului miozinei la poziția inițială

- Ciclul se reia atata timp cât concentrația Ca^{2+} citozolic este suficient de mare și CaCM mentine activă MLC Kinaza

- Fosforilarea MLC → amplifică activitatea ATP azică a miozinei → crește viteza de scurtare (fast cross-bridge cycling).



A=actina; M=miozina; Mp=miozina fosforilată;

A • Mp=punte actina-miozina fosforilată;

A • M=punte actina-miozina defosforilată;

Ca=calciu; CM=calmodulina;

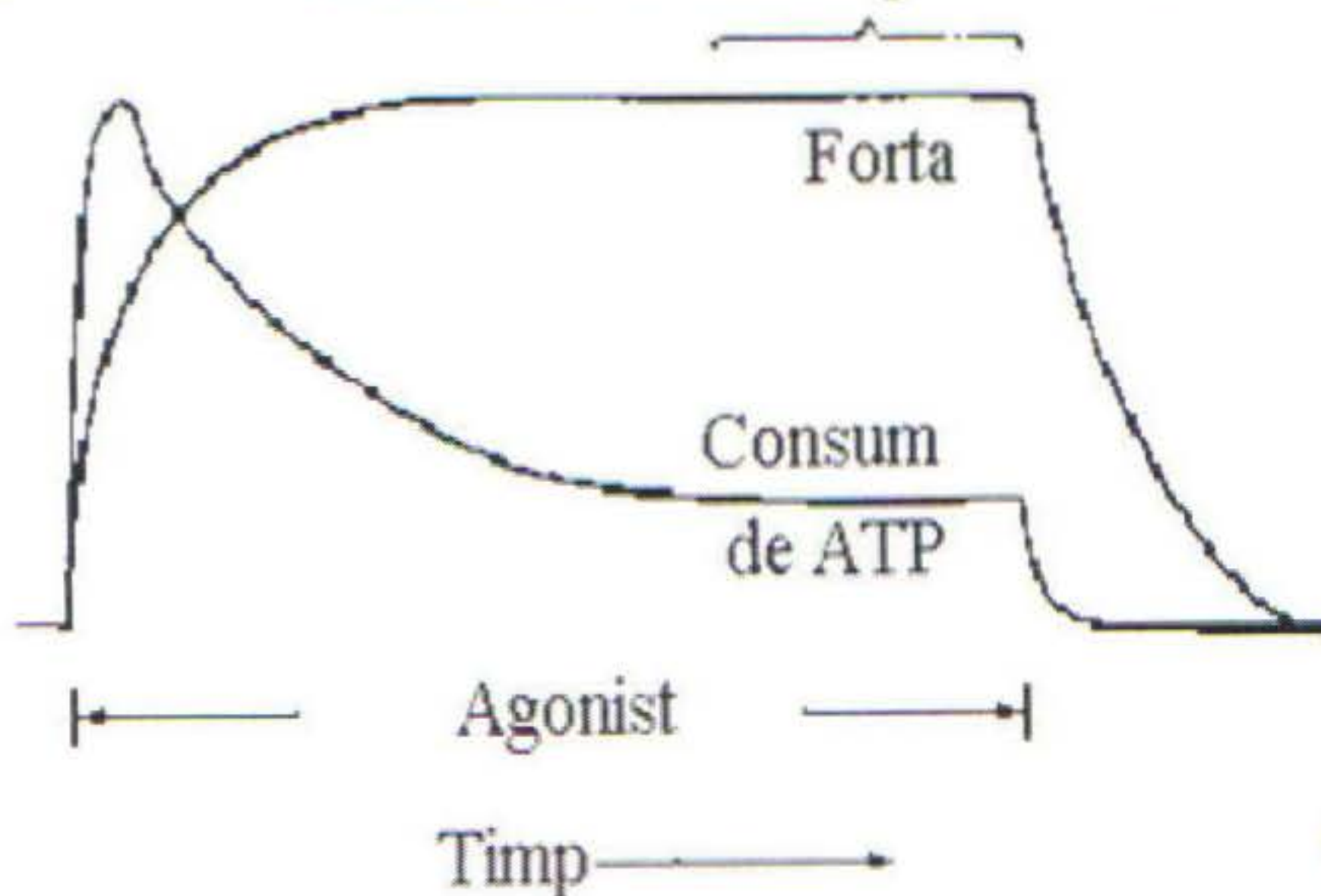
MLCK=kinaza lantului usor al miozinei

MLC fosfataza=fosfataza lantului usor al miozinei

- Deosebiri între muschiul neted și muschiul striat din punct de vedere al interacțiunii actina – miozina

1. activitatea enzimatică (ATPazică) a miozinei: muschi neted < muschiului scheletic
2. viteza de scurtare: ; muschi neted < muschiului scheletic
3. forta maxima de contractie: ; muschi neted > muschiului scheletic
4. defosforilarea MLC reduce activitatea ATPazică a miozinei → încetinește foarte mult desprinderea capetelor miozinei de pe actină → persistența punctilor actina – miozina → lungimea fibrelor musculare nu se modifică → muschiul neted poate mentine o contractie tonica prelungită cu un consum energetic minim și aproape independent de factorii nervosi și umorali (latch).

**Latch - mentinerea contractiei
cu reducerea ciclării punctilor transversale**

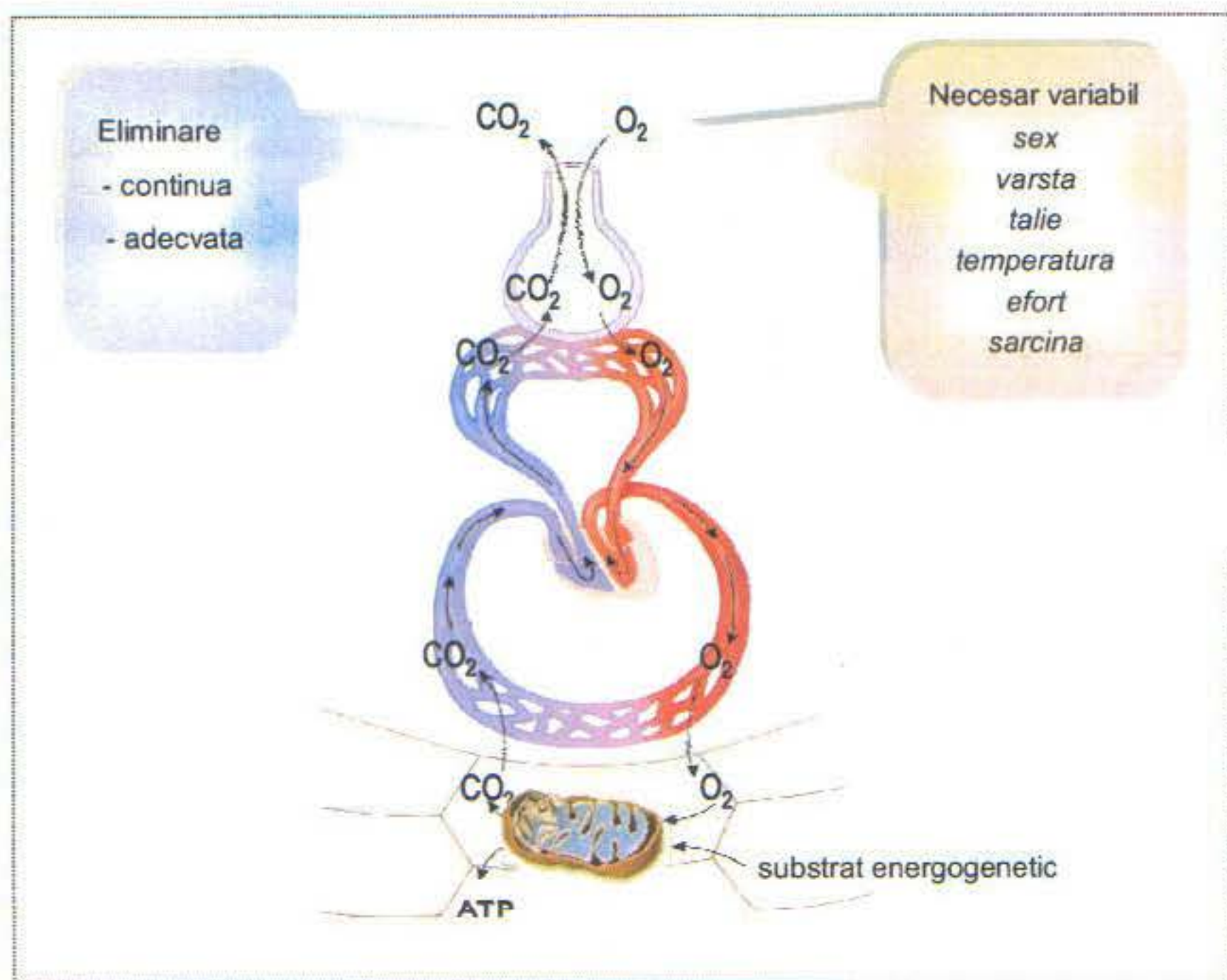


FIZIOLOGIA RESPIRATIEI

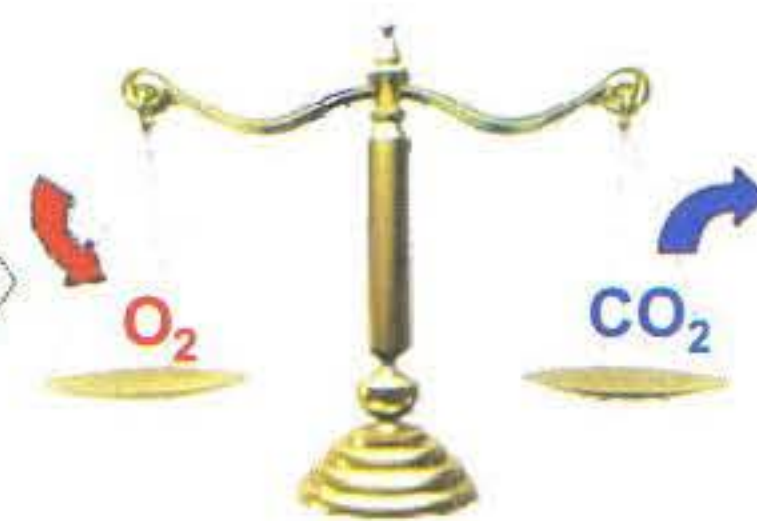
Definitie: schimbul de oxigen și dioxid de carbon dintre utilizator (celula) și mediu
(*Latin: respirare = a respira; re = iarasi; spirare= a sufla*)

Importanta studierii/cunoasterii fiziologiei respiratiei

- incidenta crescuta a afectiunilor respiratorii
- functii multiple \Rightarrow relatii cu alte sisteme (sistemul cardiovascular)



Silverthorn DE: Human physiology – an integrated approach (fourth edition) – fig 18-1



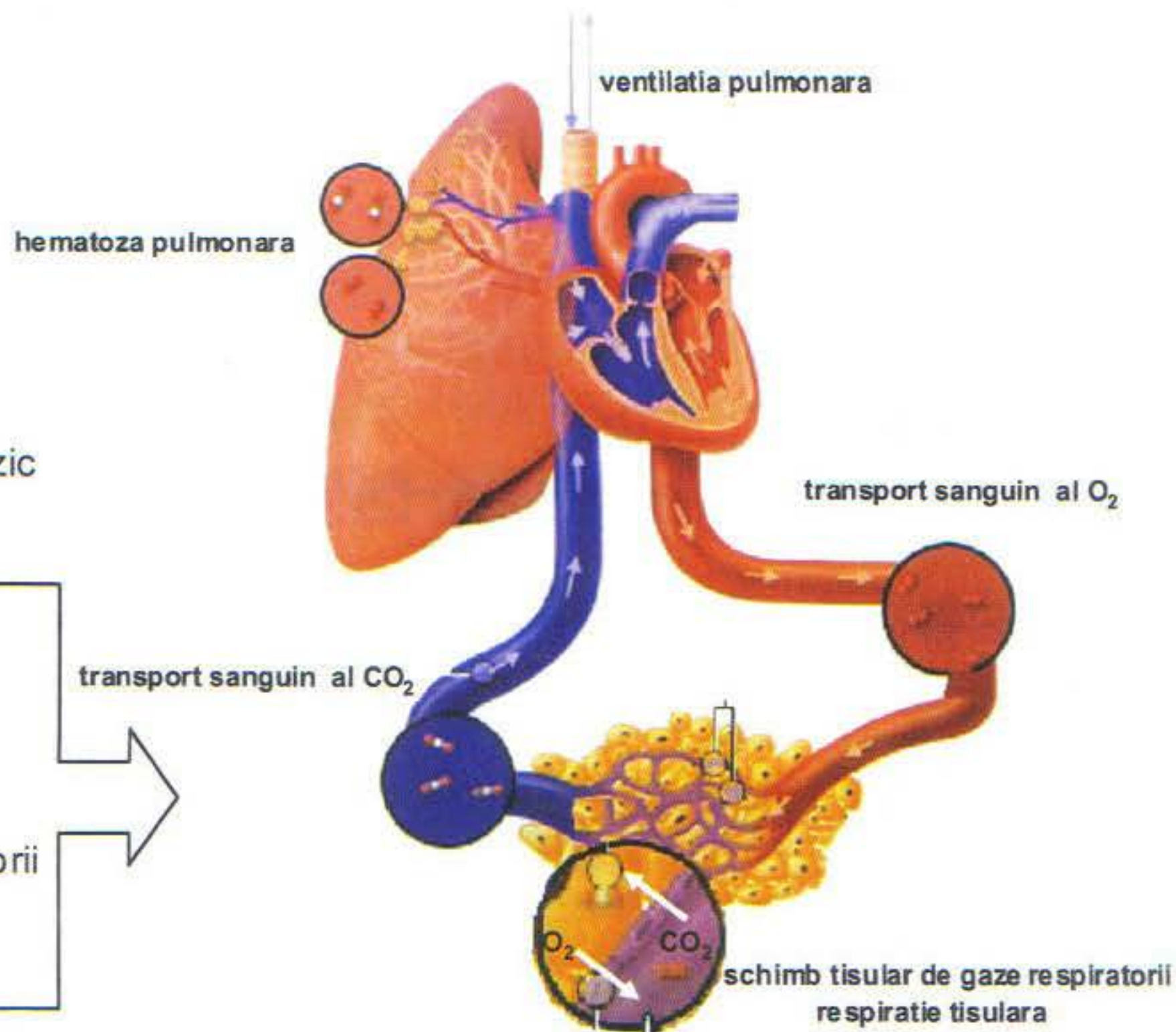
Functionalitatea normala a sistemului respirator: concordanta aport de O₂ si eliminare de CO₂

Funcțiile aparatului respirator

1. respiratorie
2. aparare – nespecifica/ specifica
3. filtru
4. metabolica
5. rezervor sanguin
6. endocrina
7. echilibru fluido-coagulant
8. controlul presiunii arteriale
9. echilibru hidro-electrolitic si acido-bazic
10. echilibru termic

Etapele respiratiei

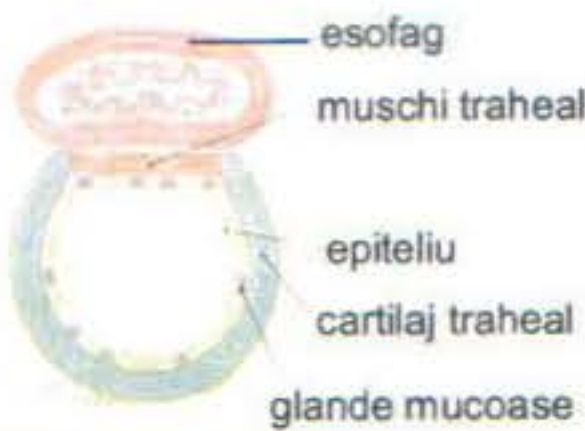
1. ventilatia pulmonara
2. hematoza pulmonara
3. transport sanguin al gazelor respiratorii
4. respiratie celulara



http://www.dorlingkindersley-uk.co.uk/static/cs/uk/11/clipart/exp_humanbody/image_exp_human083.html

Morfologie functionala a sistemului toraco-pulmonar

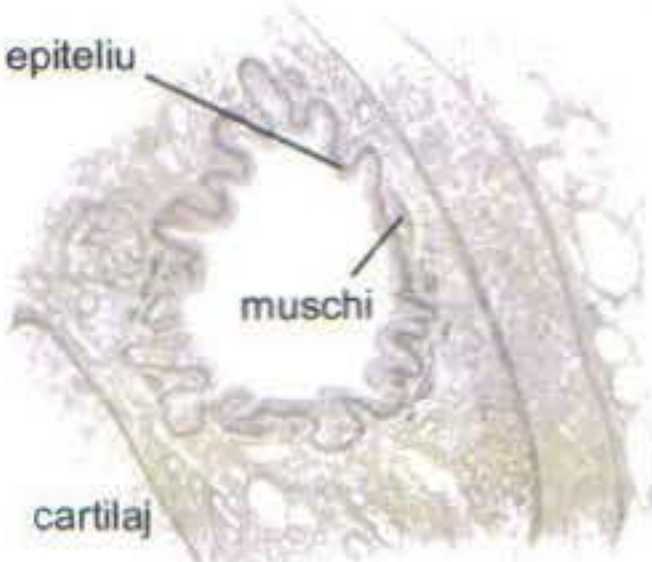
- cartilagiu
- tunica musculara
- tunica mucoasa



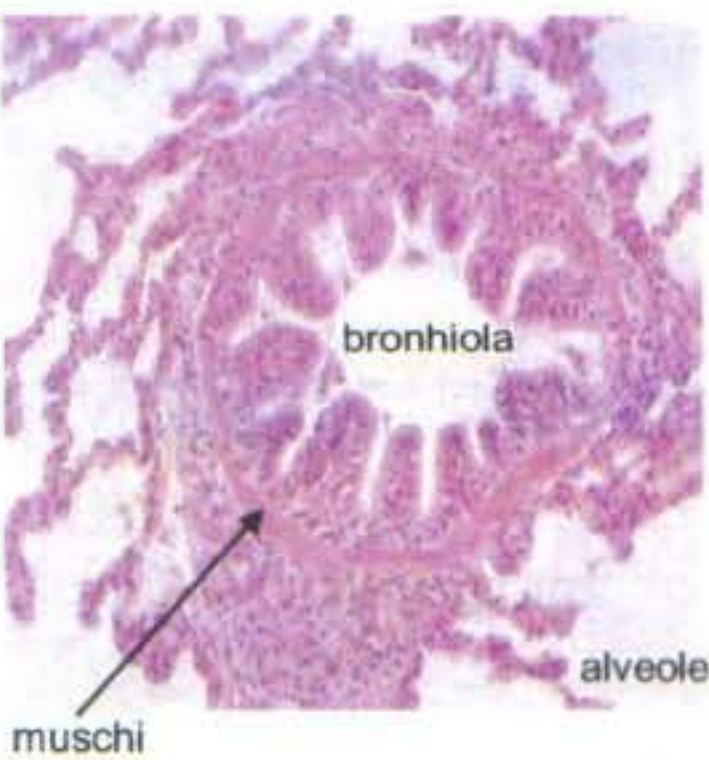
1. armatura cartilaginoasa (trahee, bronhii mari)

- traheea: incompleta posterior (potcoava)
- posterior - membrana musculara
- rol: colabare in tuse → scaderea lumenului
- ↓
- creste viteza aerului
- ↓
- este favorizata expectoratia

mentine caile aeriene permeabile chiar la presiune intratoracica crescuta (expir fortat)
mai putin bine organizata in generatiile urmatoare de ramificatii



- Raportul cartilagiu / strat muscular se reduce progresiv
- bronhiile intrapulmonare sunt inconjurate de o teaca conjunctiva putin extensibila
 - ↓
 - ⇒ separa conductele de parenchimul din jur
 - ⇒ creaza un spatiu virtual comun pentru bronhii si vase pulmonare



- cartilagiu - absent in bronhiile cu diametrul sub 1 mm
- ↓
- parenchim inserat direct pe peretele extern al conductului
- ↓
- interactiune dubla bronhiola-parenchim:
- variatiile de volum se transmit direct la bronhiole
- ↓
- bronhoconstrictia atrage radier parenchimul si modifica complianta

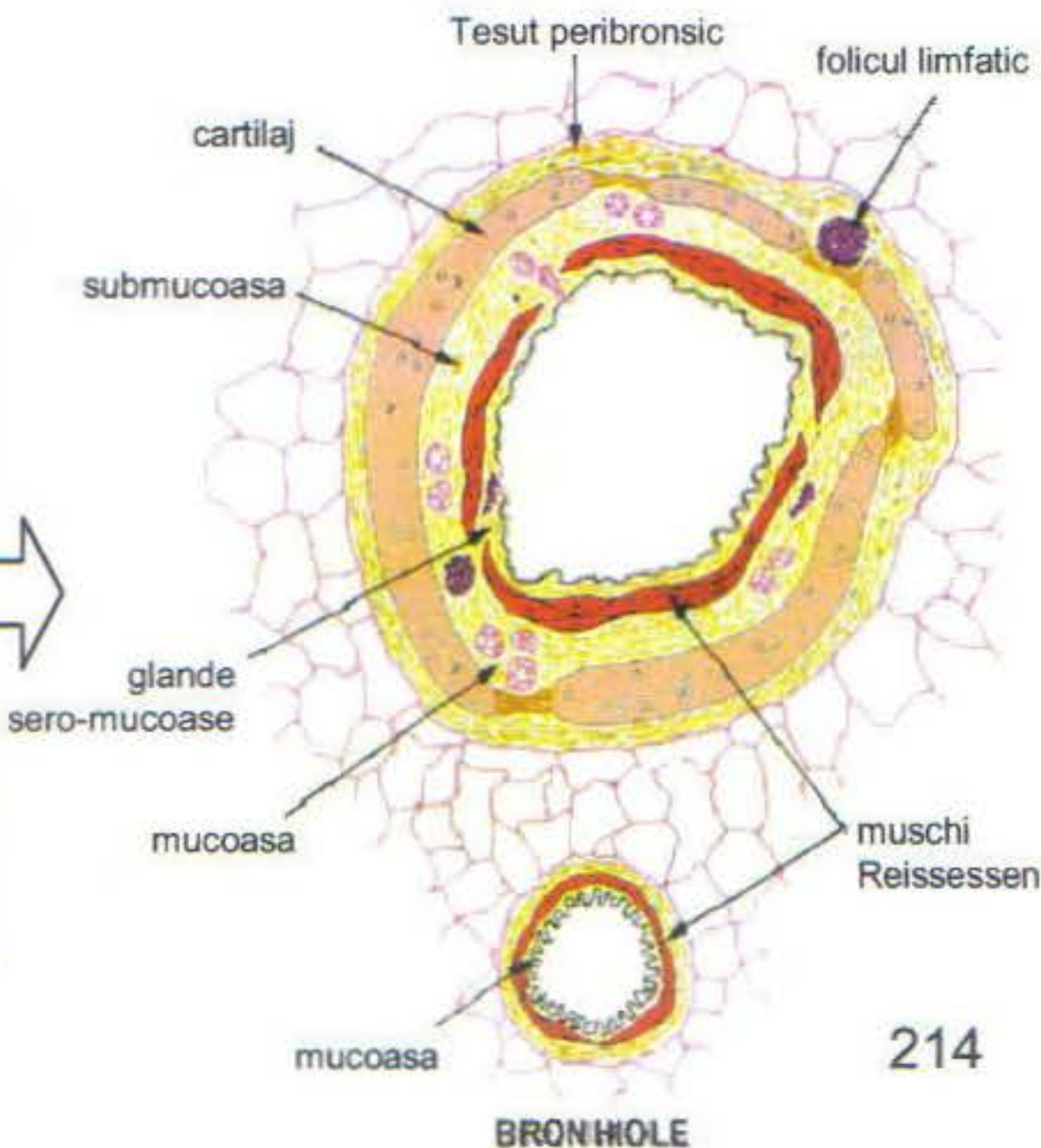
2. strat muscular

in bronhiile mari

- se asociaza cu tunica cartilaginoasa
- fara implicatii majore in reglarea lumenului
- influenteaza forta de miscare a aerului in inspir/expir

in bronhiile mici

- organizare sistematizata progresiv
- tunica independenta
- dispozitia firelor este spiralata
- regleaza calibrul conductului



3. **tunica mucoasa** - celule mucoase
 - celule ciliate } raport diferit proximal / distal

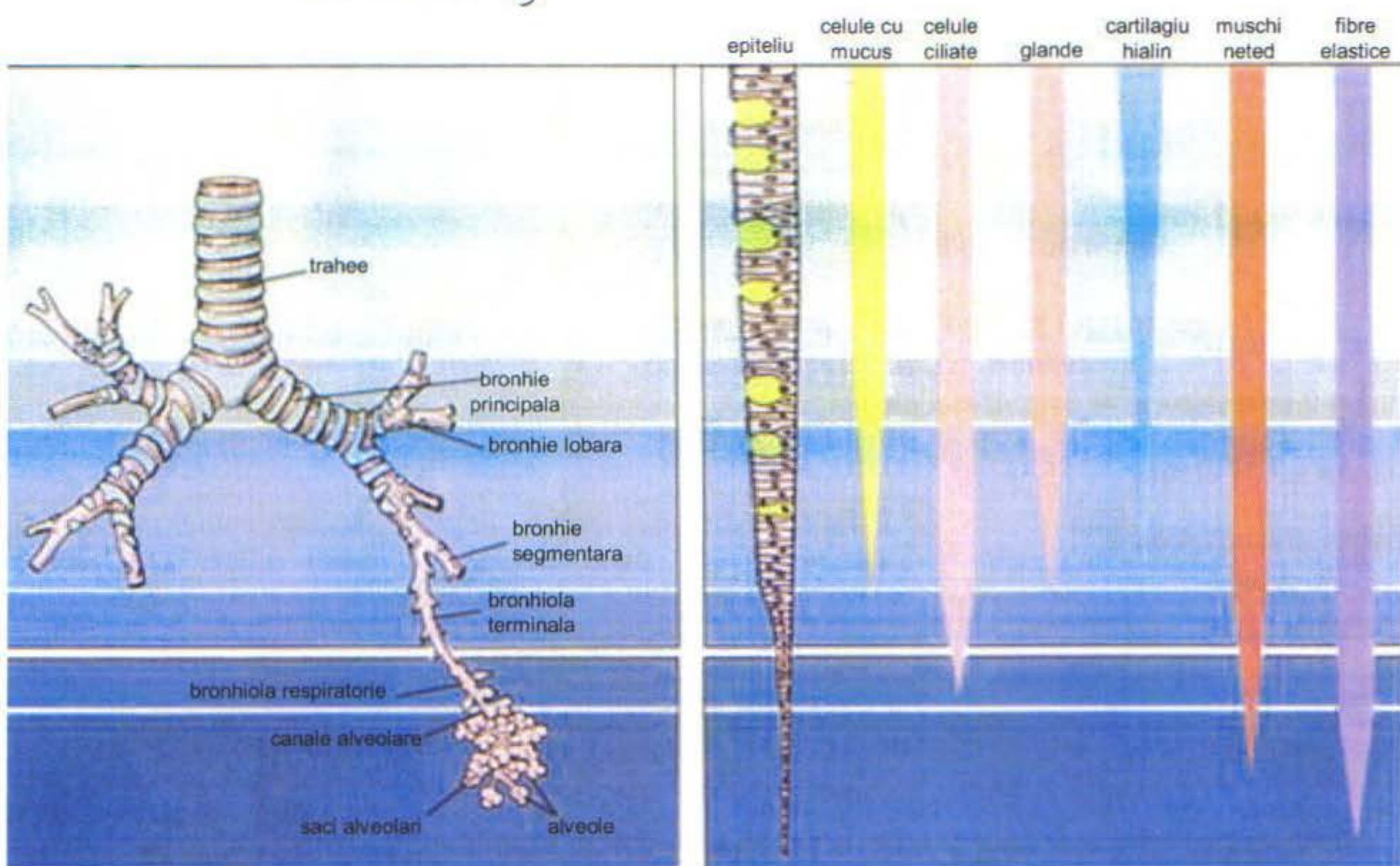


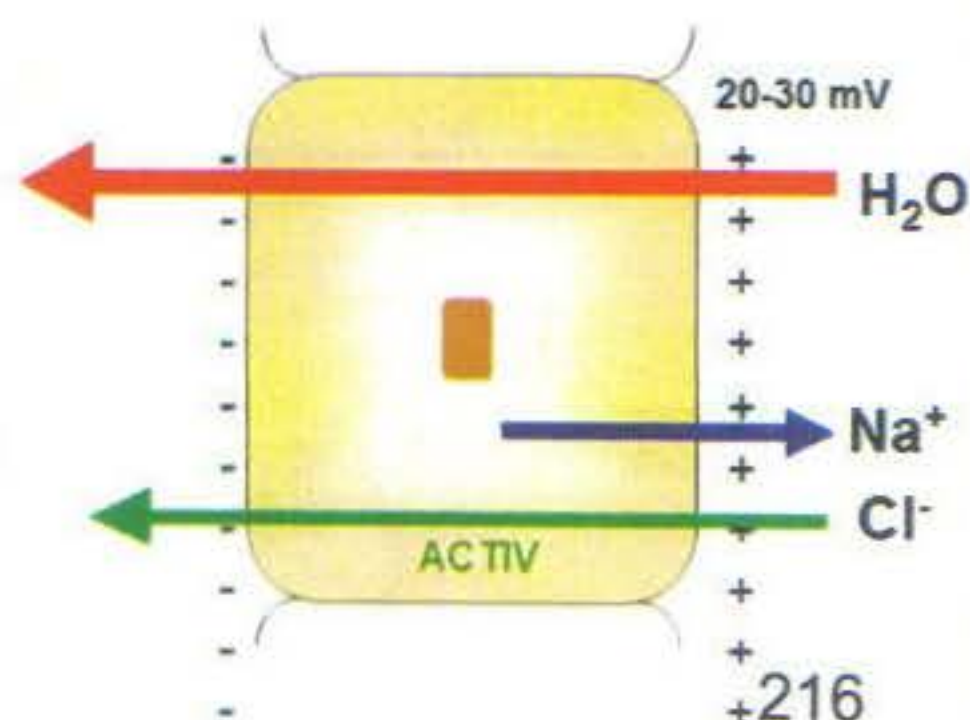
Figura 1. Distributia celulelor, glandelor, tesutului cartilaginos si elastic in arborele respirator

- A. celule cu mucus** - numarul lor - creste dupa agresiuni virale / toxice
 - se mentine crescut mai multe saptamani / luni

Secretiile bronsice

- grosime - aproximativ $5\mu\text{m}$
- tapeteaza suprafata interna a conductelor aerifere
- origine - transudat plasmatic
 - drenaj al lichidului alveolar
 - secretia glandelor bronsice si a celulelor cu mucus
 - *glandele bronsice - mai dese proximal ($6000/\text{mm}^2$)*
 - *absente in bronhiile fara cartilaj*
 - *secretie sub control vagal, blocata de atropina*
 - *secretia celulelor cu mucus raspunde numai la factori iritanti locali*
 - *cantitate ~50ml/zi - dificil de cuantificat*
- solutie hipertona (datorita procesului de evaporare a apei)
- compozitie: - *apa - 96%*
 - *electroliti*
 - $\text{Na}^+ = 210 \text{ mEq/l}$
 - $\text{K}^+ = 16 \text{ mEq/l}$
 - $\text{Cl}^- = 160 \text{ mEq/l}$

Cl^- transport activ submucoasa-lumen
 Na^+ transport invers la 1/3 din intensitatea transportului de Cl^-
 (intre cele 2 fete ale celulei epiteliale diferenta de potential este de 20-30 mV)



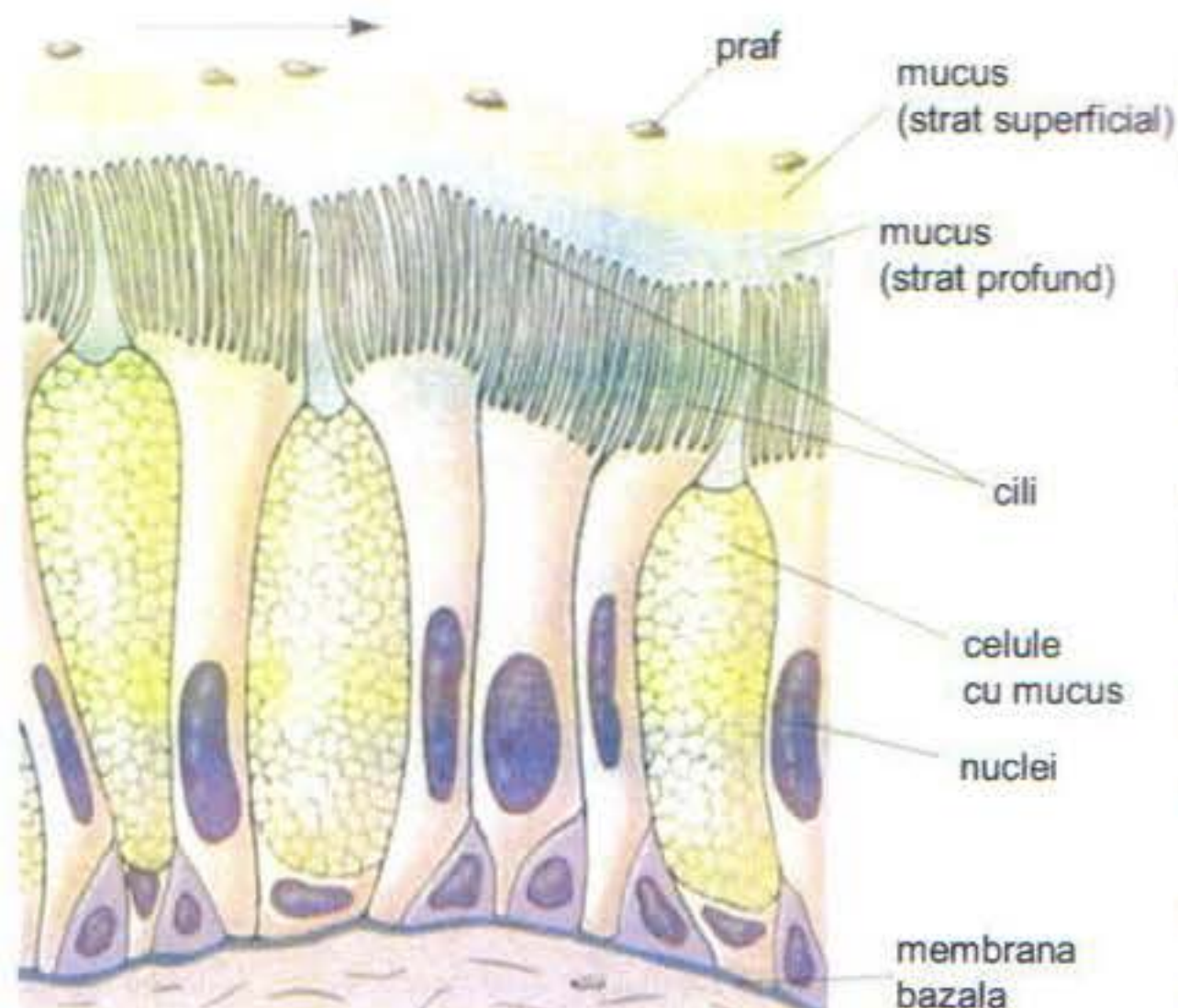
Película de secreții bronșice este dispusă în 2 straturi:

- strat profund

- fluid
- ca un sol
- în care sunt inclavați cili
- **compoziție:**
 - proteine plasmatică (albumine, α 2-globuline, IgG, α 1-antitripsina)
 - proteine locale (kalikreina, lizozim, lactoferina)

- strat superficial

- ca un gel
- mai dens
- captează particulele inhalate
- este transportat prin mișcările cililor
- conține mucopolizaharide asemănătoare cu cele din mucusul tubului digestiv și tractul genito-urinar



Silverthorn DE: Human physiology – an integrated approach (3rd edition) (2004) – fig 17-6

Vascozitatea secrețiilor este determinată de:

- gradul de hidratare a structurilor din compoziție
- interacțiune mucine-proteine
- prezenta ADN (de exemplu: în infecții → distrugeri celulare și bacteriene ⇒ crește concentrația de ADN)
 - ↓
 - inhibă enzimele proteolitice
 - protejează legăturile peptidice față de enzimele proteolitice

Vascozitatea poate fi redusă prin administrarea de enzime proteolitice / dezoxiribonucleaze
(Bromhexin - preparat de sinteză pe baza modelului unui alcaloid vegetal *Δ*VASICINA care rupe legăturile mucopolizaharidice)

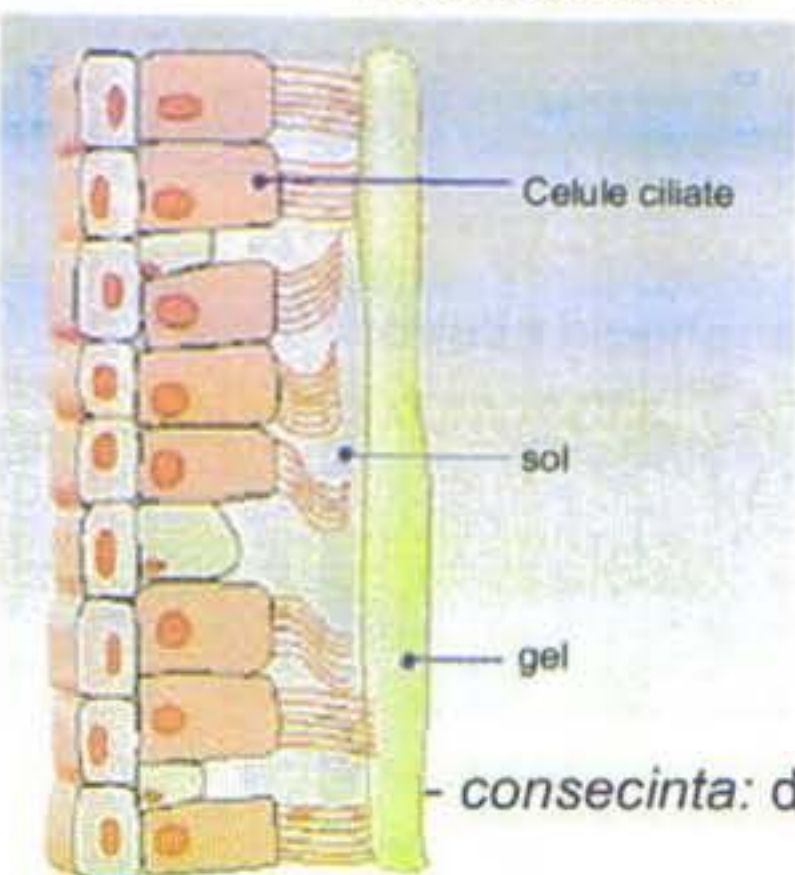
Rolul secrețiilor bronșice

- protecția epitelului respirator împotriva uscării
- îndepărtarea particulelor / germenilor vehiculați prin aerul inspirat

B. Celule ciliate

- 80% din celulele epiteliale din trahee și bronhiile mari
- dețin 200 cili / celulă
- mișcarea cililor

- dependentă de prezenta actomiozinei
- folosește energia dată de ATP
- este autonomă - nu este abolită de denervarea traheei (persistă câteva ore și după moarte)
- este redusă de - acțiunea unor toxice (fumat, hipoxie), atropina
- este stimulată de către acetilcolina
- abolită de - hipersecreția / hipervascozitatea secrețiilor bronșice
- leziuni ale mucoasei



- **consecință:** deplasarea mucusului ⇒ rapidă în trahee/bronhii mari (1-3 cm/min)
⇒ lentă în bronhiile mici (de 4 ori)

particulele captate în stratul de mucus - faringe ⇒ expectorate / inghitite

- bifurcația traheei ⇒ expulzate prin tuse

Celule si fibre prezente in structura plamanului:

- Celule epiteliale bronsice - ciliate
 - cu mucus
 - Clara
- Celule mioepiteliale ale glandelor bronsice
- Celule musculare netede din bronhii si vase
- Pneumocite I
- Pneumocite II
- Monocite si macrofage alveolare
- Limfocite T si B (alveolare si bronsice)
- Plasmocite alveolare si bronsice
- Polinucleare eozinofile
- Mastocite
- Pericite
- Celule endoteliale vasculare si limfatice
- Celule nervoase
- Celule mezoteliale pleurale

- pneumocite de ordinul I

- ocupa 96% din suprafata alveolara
- diametrul \rightarrow 50-60 μ m



- pneumocite de ordinul II

- ocupa 4% din suprafata alveolara
- situate in unghiurile alveolare (pneumocite septale si granulare)
- citoplasma contine: mitocondrii, reticul endoplasmic, aparat Golgi, si structuri implicate in sinteza de surfactant (corpi multiveziculari, lamelari osmiofili)
- rol: sinteza de surfactant
- rezistenta crescuta la agresiunile din mediu (comparativ cu pneumocitele I)
- punct de plecare a regenerarii epiteliului alveolar dupa distrugeri

- macrofage alveolare

- ajung in alveole din sange
- sunt implicate in procesele de aparare nespecifica

- fibre de collagen/elastina implicate in proprietatile mecanice ale plamanului

- *fibre de elastina* - se alungesc pe masura destinderii plamanului (isi cresc lungimea cu 100% fata de repaus)
- *fibre de collagen* - au modul de elasticitate mare comparativ cu fibrele de elastina.
 - proportia de fibre solicitata in inspir creste odata cu volumul pulmonar
 - consecinta: este prevenita hiperdistensia inegala a spatiilor alveolare
- *fibre de reticulina* - rol asemanator cu fibrele de collagen

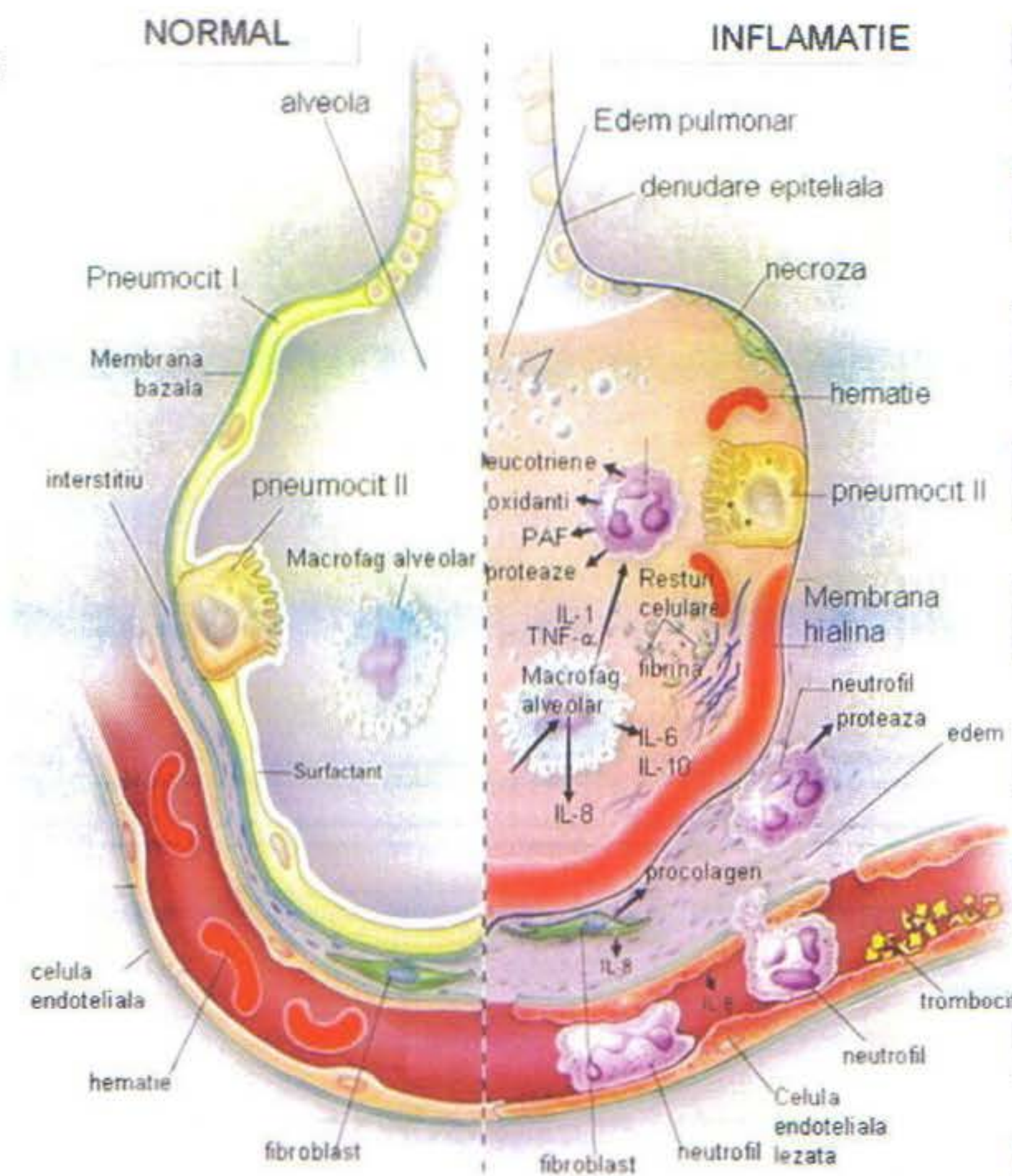
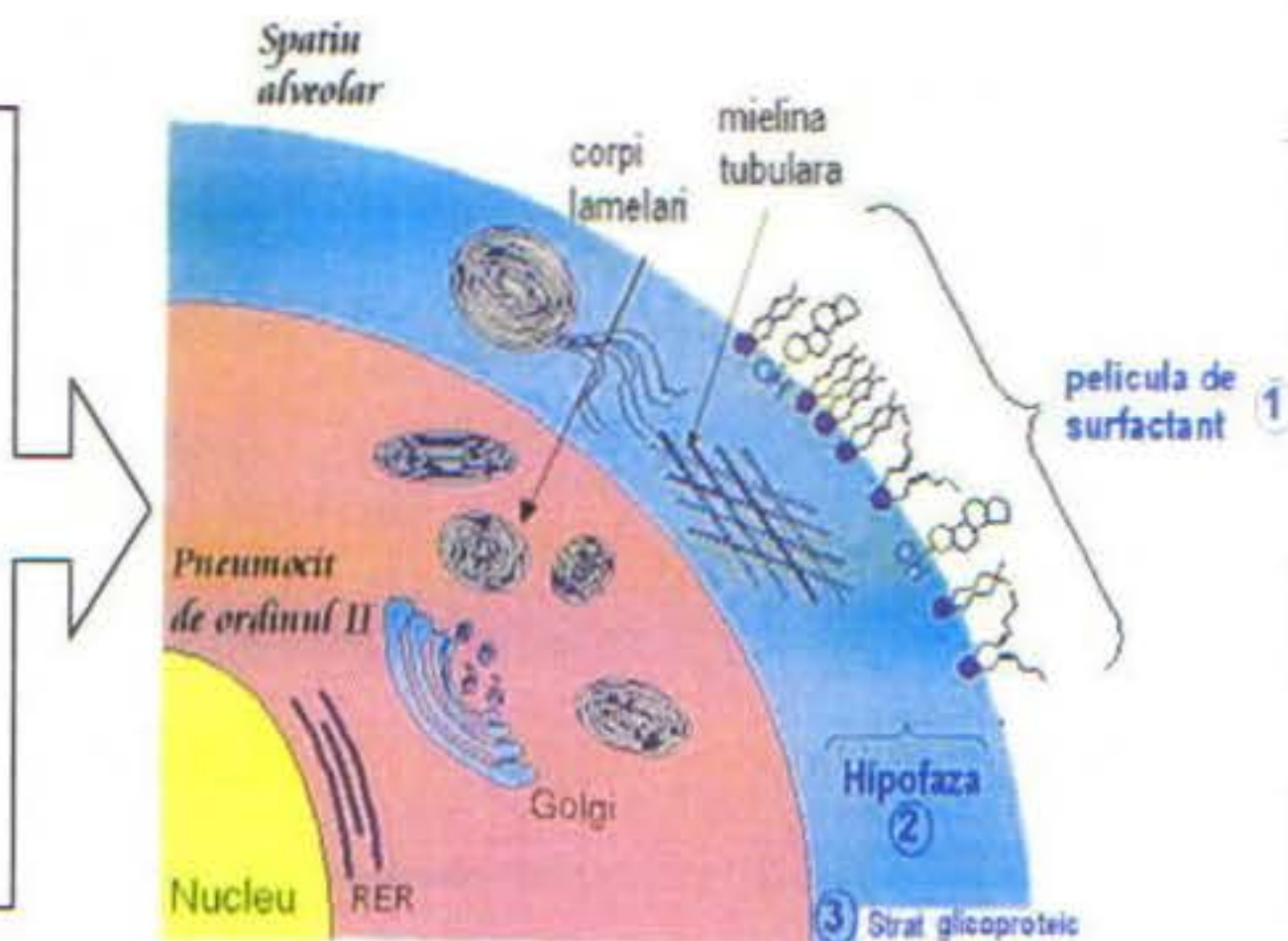


Figura 2. Celule si fibre prezente in structura plamanului

Surfactantul pulmonar

- amestec complex de lipide (in special fosfolipide), proteine, hidrati de carbon cu proprietati tensioactive
- se etaleaza intr-o pelicula foarte subtire la nivelul suprafetei interne a alveolelor
- grosime ~ 3% grosimea membranei alveolo-capilare (in medie 50-100 nm)
- volum ~ 4 ml

- se dispune in 3 straturi:
 - pelicula tensioactiva
 - situata la interfata cu aerul alveolar
 - grosime: 10 - 15 nm
 - strat apos (hipofaza)
 - bogat in fosfolipide, proteine, mucopolizaharide
 - strat de glicoproteine (in special sialomucine)
 - in contact cu fata externa a membranei celulei epiteliale alveolare



- compozitie:

- lipidele din surfactant

FOSFOLIPIDE

Glicerofosfatide

lecitine (fosfatidil-coline: PC)

- saturate (50 %): dipalmitoil - PC - elementul tensioactiv principal

- nesaturate(15%)

lizelecitine

fosfatidil-etanolamine

- simple

- mono sau dietilate

fosfatidil-serine sau inositol

fosfatidil-glicerol

Sfingomieline

TRIGLICERIDE

COLESTEROL (esterificat sau nu)

- proteine

- hidrofile A, D
- hidrofobe B, C
- PS – A (proteina A din surfactant)
 - proteine mari cu lant polipeptidic (GM=26KDa)
 - afinitate crescuta pentru glicoproteinele de suprafata ale Pneumocystis carinii si celule infectate cu virus herpetic simplex de tip I
 - stimuleaza fagocitoza
 - actioneaza specific pe macrofagele alveolare

- Sinteza surfactantului pulmonar:

celule implicate:

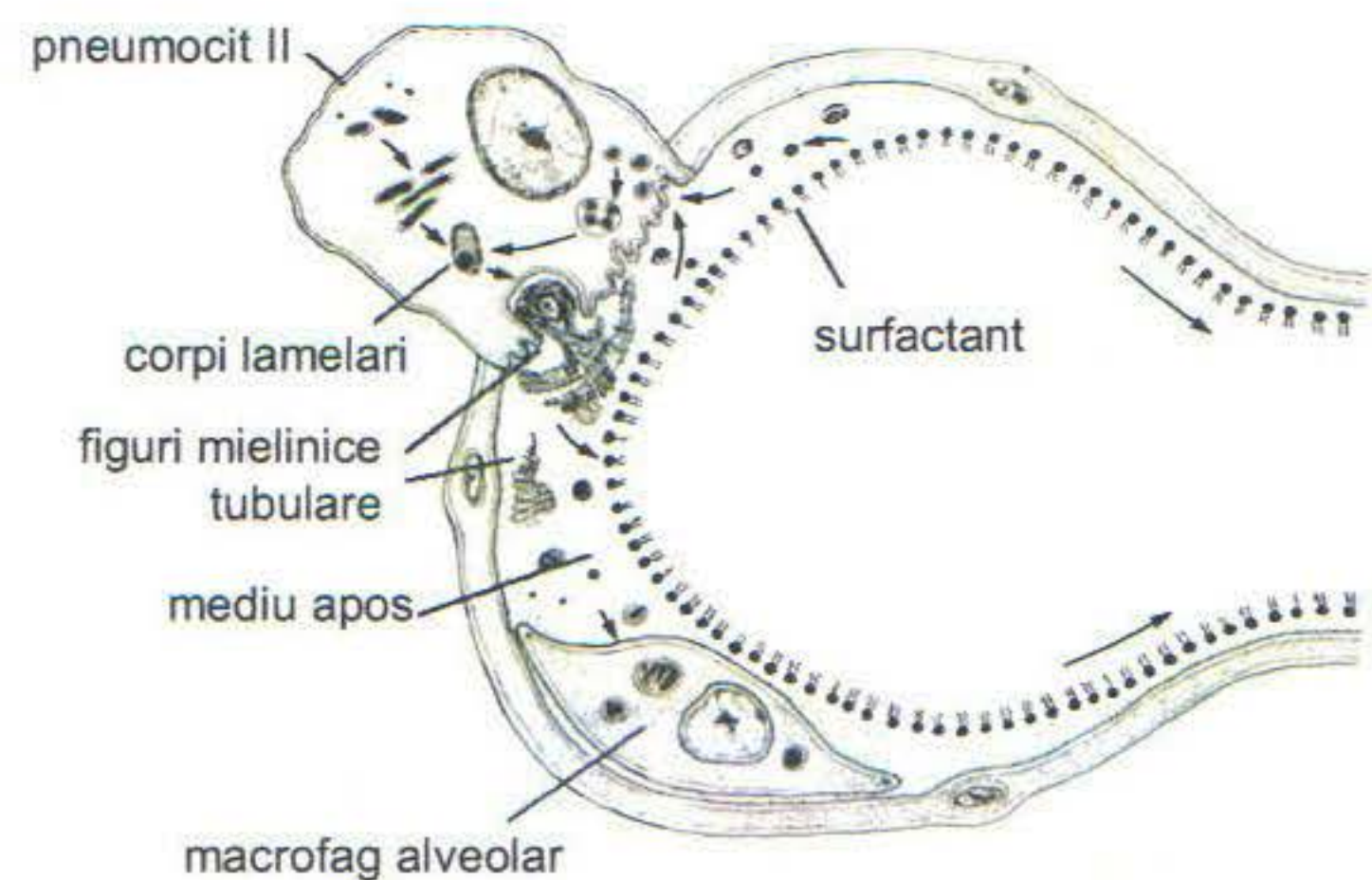
- pneumocite de ordinul II
- macrofage alveolare
- celule Clara din bronhiole

substratul necesar (glucoza, acizi grasi, colina) este captat din sange cu consum de energie

enzime ce asigura sinteza:

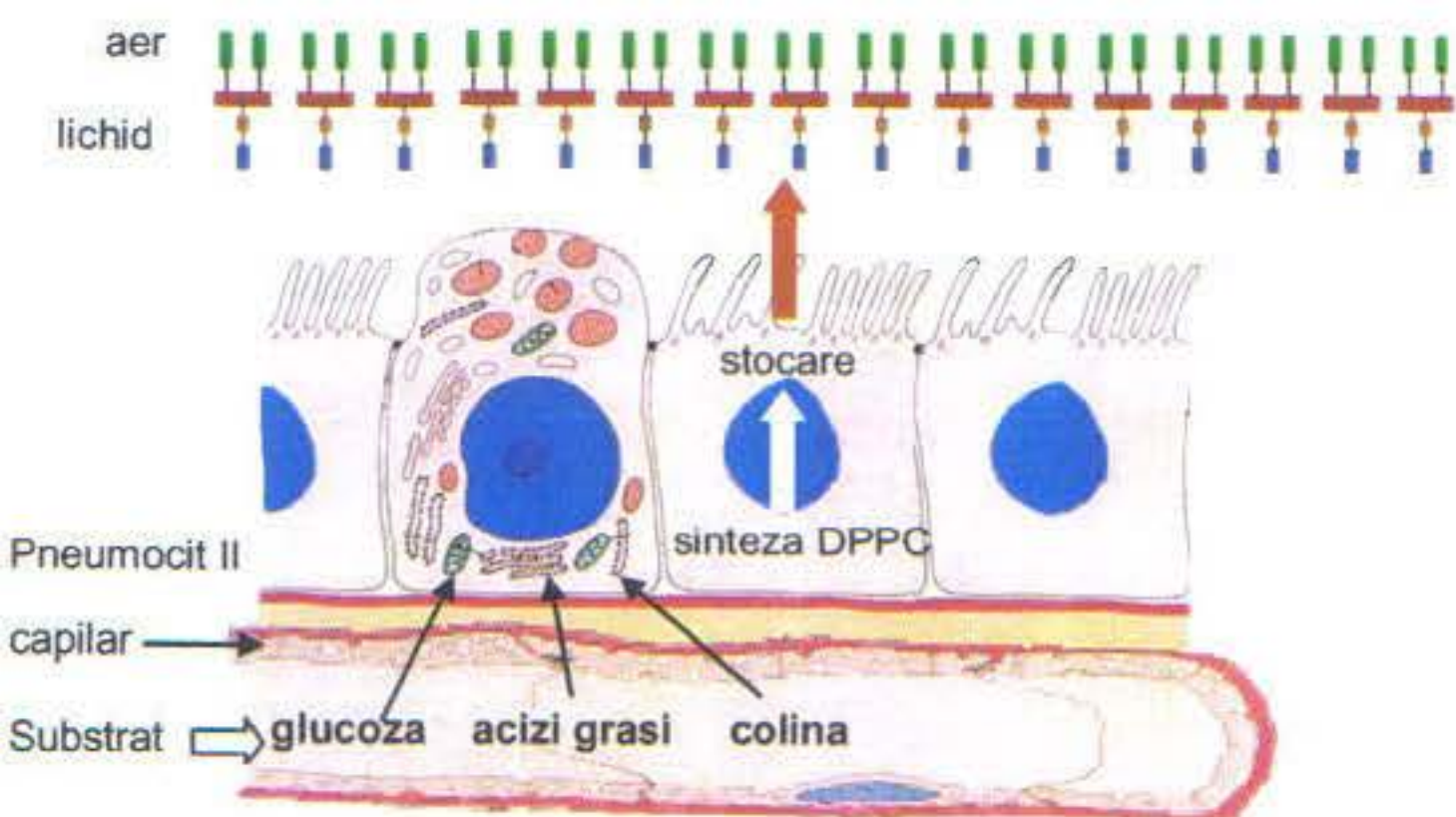
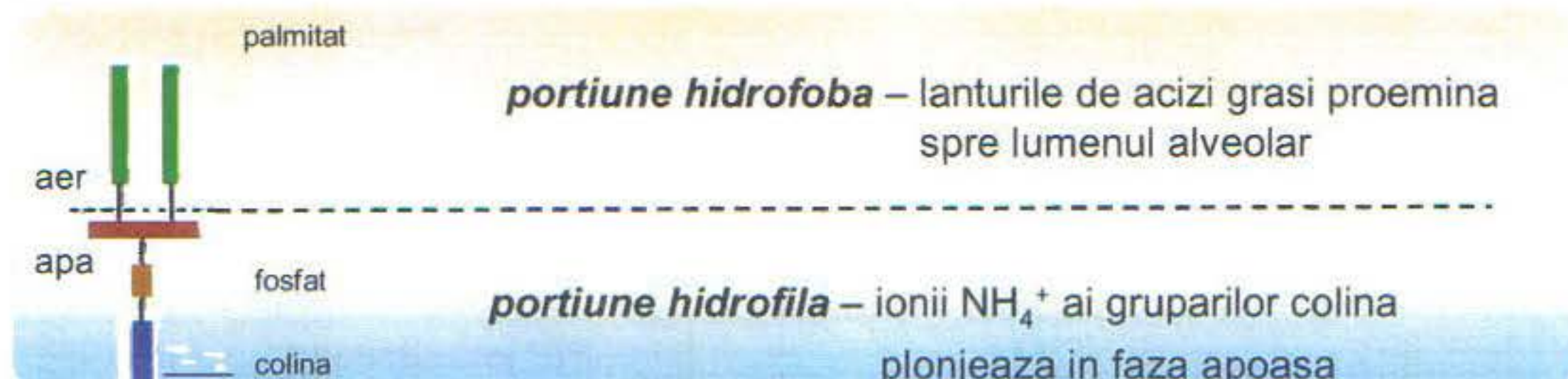
- metiltransferaza - saptamanile 22-35 de sarcina
 - ⇒ inhibata de asfixie, hipotermie, hipoperfuzie pulmonara
- lecitin-sintetaza ⇒ dupa saptamana a 35-a

- **dinamica sintezei de surfactant** (urmarita prin metode autoradiografice / microscopie electronica cu precursori marcati din structura surfactantului)



1. reticul endoplasmic
2. aparat Golgi
3. granule de secretie limitate de membrana
4. corpi multiveziculari
5. corpi lamelari osmiofili (secretati in hipofaza)
6. figuri mielinice tubulare care se "debobineaza" si se etaleaza sub forma unei pelicule fine (film tensioactiv) la suprafata alveolei. In hipofaza formeaza figuri mielinice tubulare. Numar lor creste in circumstante patologice (intoxicatii cu O_2)

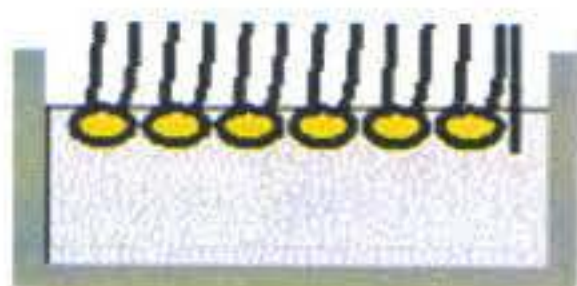
Elementul activ este dipalmitoil fosfatidil colina (DPPC) cu structura bipolara \Rightarrow proprietati tensioactive



Moleculele de DPPC se dispun perpendicular la nivelul interfetei aer-lichid a suprafetei alveolare.

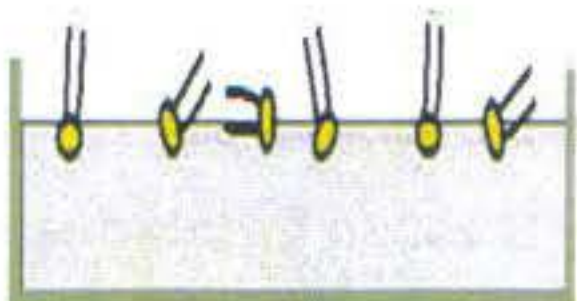
- capat polar (hidrofil) - in faza lichida
- capat nepolar (hidrofob) – in faza gazoasa

- **in expir** \Rightarrow scade volumul alveolei \Rightarrow pelicula de surfactant suporta un proces de comprimare \Rightarrow moleculele se dispun ordonat \Rightarrow scade atractia intermoleculara



- tensiunea superficiala are valori minime
- este impiedicata colabarea alveolelor
- surfactantul din bronhiile mici are acelasi efect

- **in inspir** \Rightarrow distensie alveolara \Rightarrow intinderea peliculei de surfactant



- scade densitatea moleculelor DPPC / suprafata
- moleculele DPPC se dispun dezordonat
- nu mai fragmenteaza pelicula de surfactant

- fortele de tensiune superficiala se manifesta la valori crescute si prin tendinta de a reduce alveola la forma cea mai mica (legea Laplace) impiedica supradistensia spatiilor alveolare si a bronhiilor mici

Rolurile surfactantului

- Confera pulmonului o parte din proprietatile elastice
- Scade tensiunea superficiala \Rightarrow consecinte
 - impiedica cresterea lucrului mecanic inspirator
 - stabilizeaza forma alveolelor
 - creste complianta pulmonara
- Mentine pneumocitele in mediu umed (chiar la o ventilatie importanta) datorita gelului glicoproteic prezent in hipofaza
- Favorizeaza emulsionarea particulelor inhalate si ajuta astfel la fagocitarea lor de catre macrofage
- Impiedica filtrarea de lichide din capilare si interstitiu spre spatiul alveolar (In edemul pulmonar se produce o inactivare partiala a surfactantului \Rightarrow favorizata filtrarea de lichide spre alveola \Rightarrow se accentueaza obstructia)
- Intervine in aparare prin componenta proteica in aparare

Turnoverul surfactantului este mare datorita reinnoirii continue a surfactantului la suprafata alveolei ($T_{1/2} = 48h$)

- rata mare de inlocuire explica sinteza activa de lipide care are loc la nivelul plamanului

Modalitati de inlaturare a surfactantului din alveole

- antrenat de patura muco-ciliara de la nivelul bronhiilor
- preluat prin pinocitoza de catre pneumocite / macrofage alveolare
- supus unei degradari enzimatice locale cu participarea fosfolipazei A2 din membrana pneumocitelor

Factori care stimuleaza sinteza:

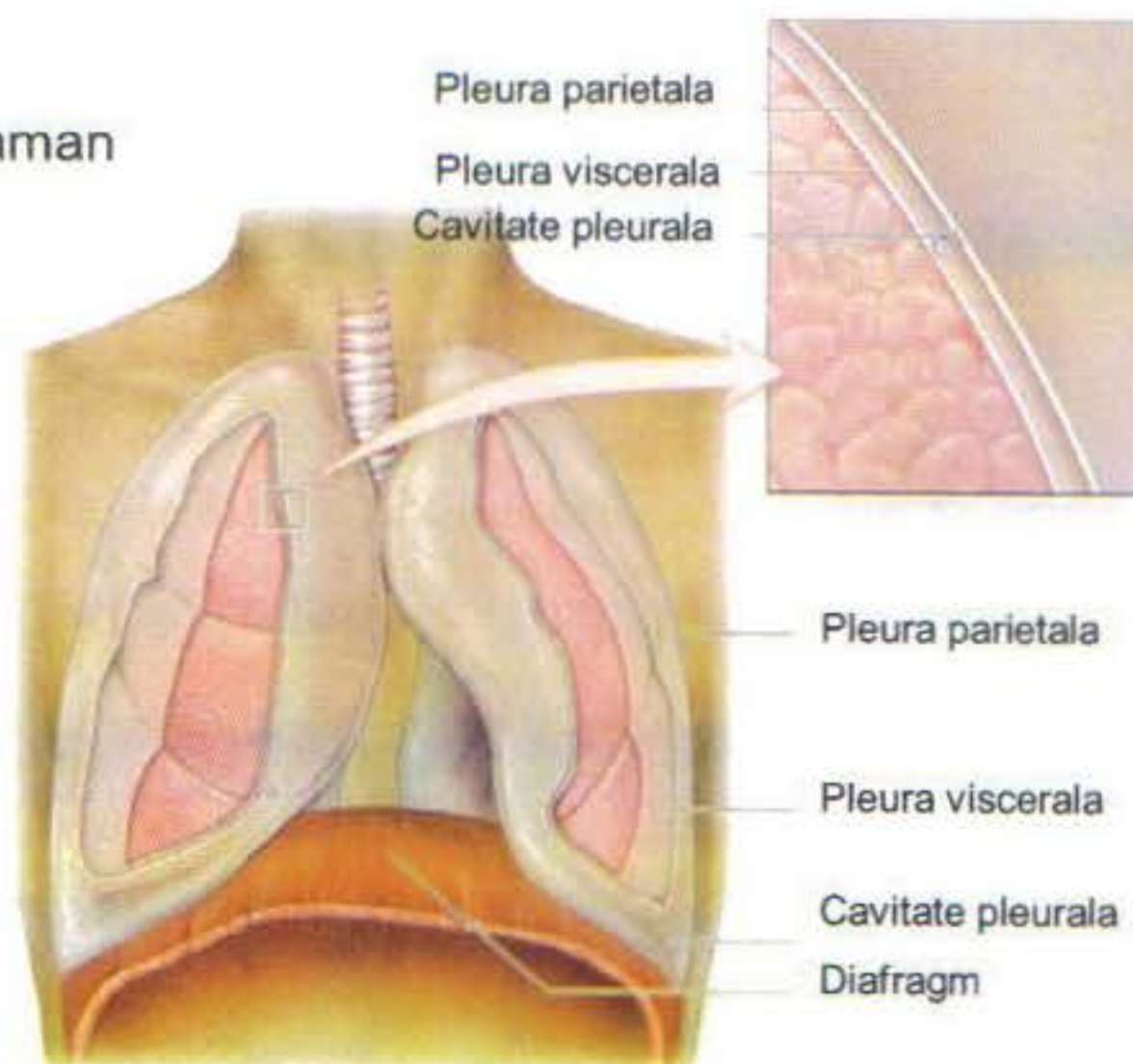
- tiroxina (tiroidectomia inhiba sinteza)
- glucocorticoizi (administrare preventiva in detresa respiratorie a nou - nascutului)

PLEURA

- suprafata este de 1m^2 pentru fiecare plaman

- parietala – *captuseste peretele toracic*
- viscerală – *tapeteaza plamanul*
 - mediastinala
 - apicala
 - diafragmatica

- vascularizatia pleurei



parietala - *circulatia sistemica* → drenaj venos → sistem azigos / mamara interna

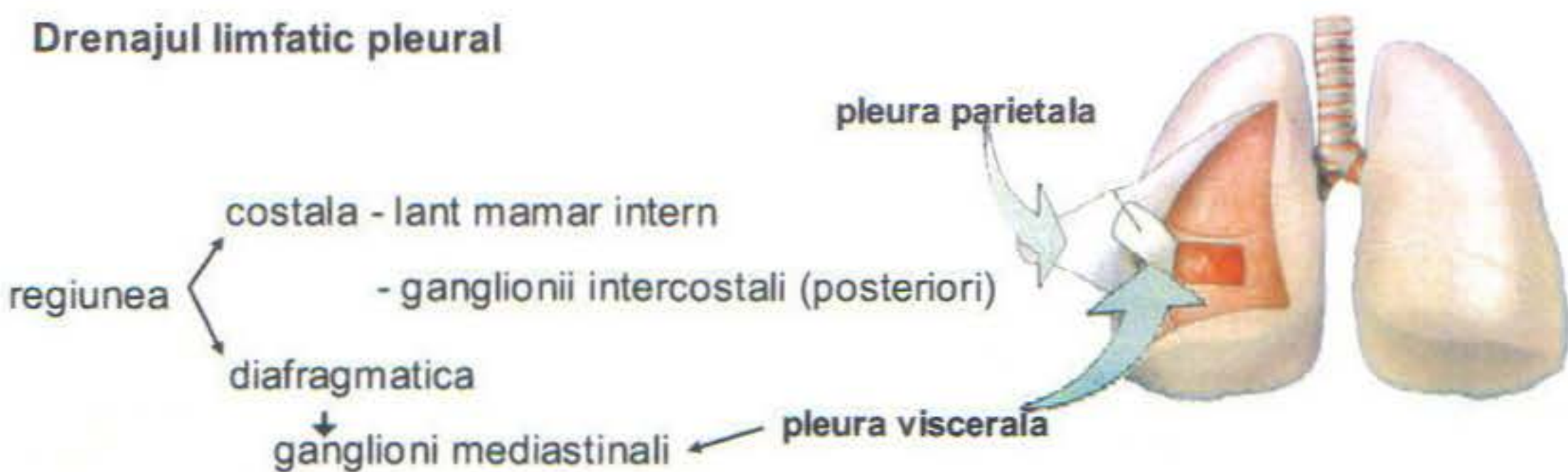
intercostale

mamare interne

frenica

viscerala artere bronșice → drenaj venos → vene pulmonare → în capilarele pleurei vizcerale
artere pulmonare presiunea este mai scăzută

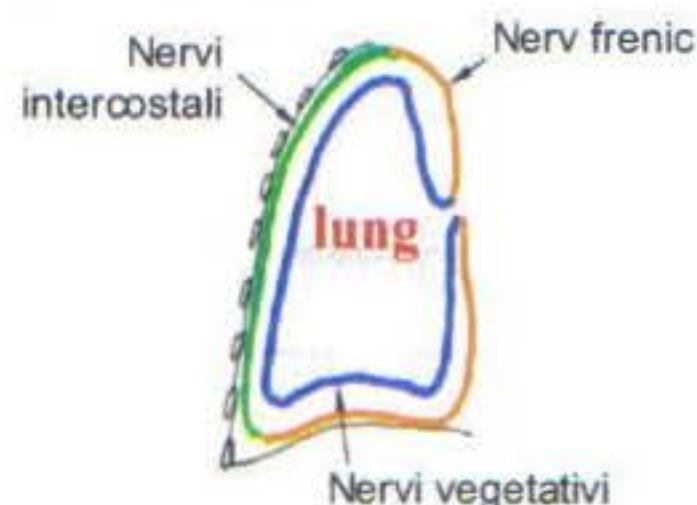
Drenajul limfatic pleural



- limfaticele perivenoase sunt prevazute cu valvule care asigura propulsia limfei
- fluxul limfatic este influentat de fazele ventilatiei (*creste in inspir / scade in expir*)
- exista anastomoze limfatice transdiafragmatice \Rightarrow comunicare intre cavitatea pleurala / peritoneala

Inervatia pleurei

- pleura parietala – bogat inervata \Rightarrow sediul fenomenelor dureroase
- pleura viscerală – saraca in elemente nervoase (exceptand scizurile)

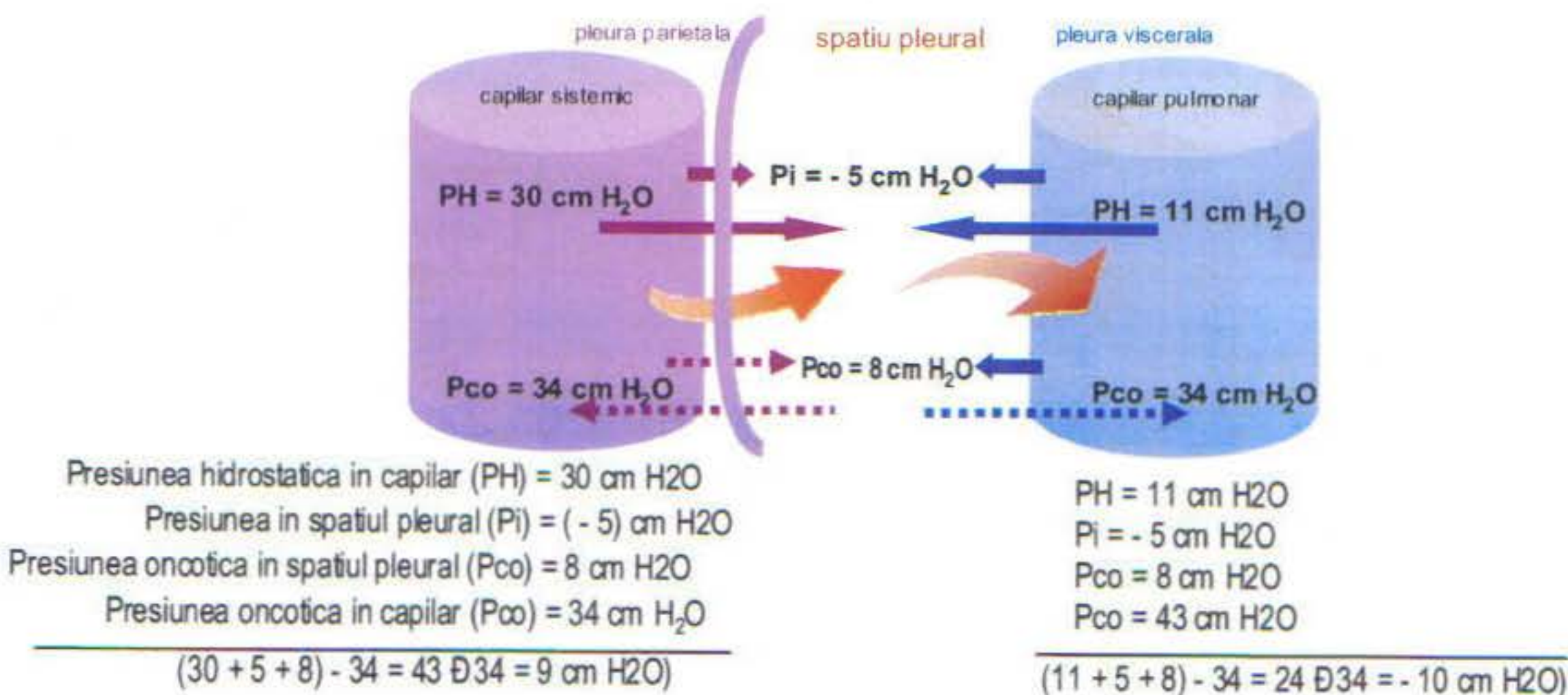


Structura histologica

- mezoteliul pleural - celule mezoteliale in strat unic cu rol fagocitar
 - microvilozitati mobile pe suprafata care contin acid hialuronic
- strat conjunctiv submezotelial
- strat fibros elastic superficial (fibre elatice / collagen)
- strat conjunctiv subpleural (gros, bogat in vase limfatice, sanguine, nervi, celule)
- strat fibros elastic profund in contact cu plamanul si peretele toracic

Lichidul pleural - transudat plasmatic

- proteine - 1,77 g%
- Na^+ , K^+ , Ca^{++} in concentratie asemanatoare cu lichidul interstitial
- celule = 4500 / ml (limfocite, celule mezoteliale)
- cantitate = 1-15 ml (creste in efort)
- dinamica: formare, absorptie - 650-700 ml / 24h



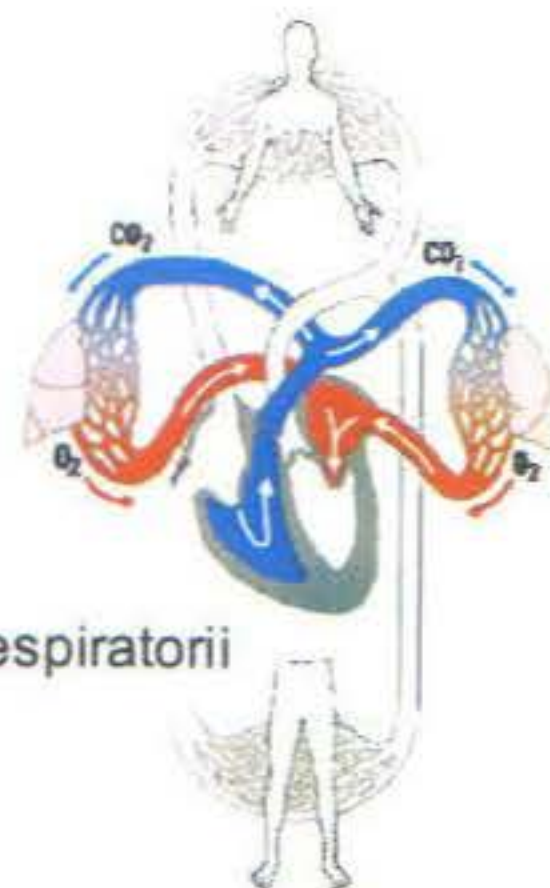
Rolul pleurei

- mentine lichidul pleural in cantitate constanta
- nu permite patrunderea de gaz (*gazul patruns se reabsoarbe deoarece presiunea partiala a gazelor din aerul atmosferic este mai mica decat presiunea partiala a gazelor din capilarele sanguine*)
- mentine pulmonul atasat la torace

Permite ventilatia pulmonara

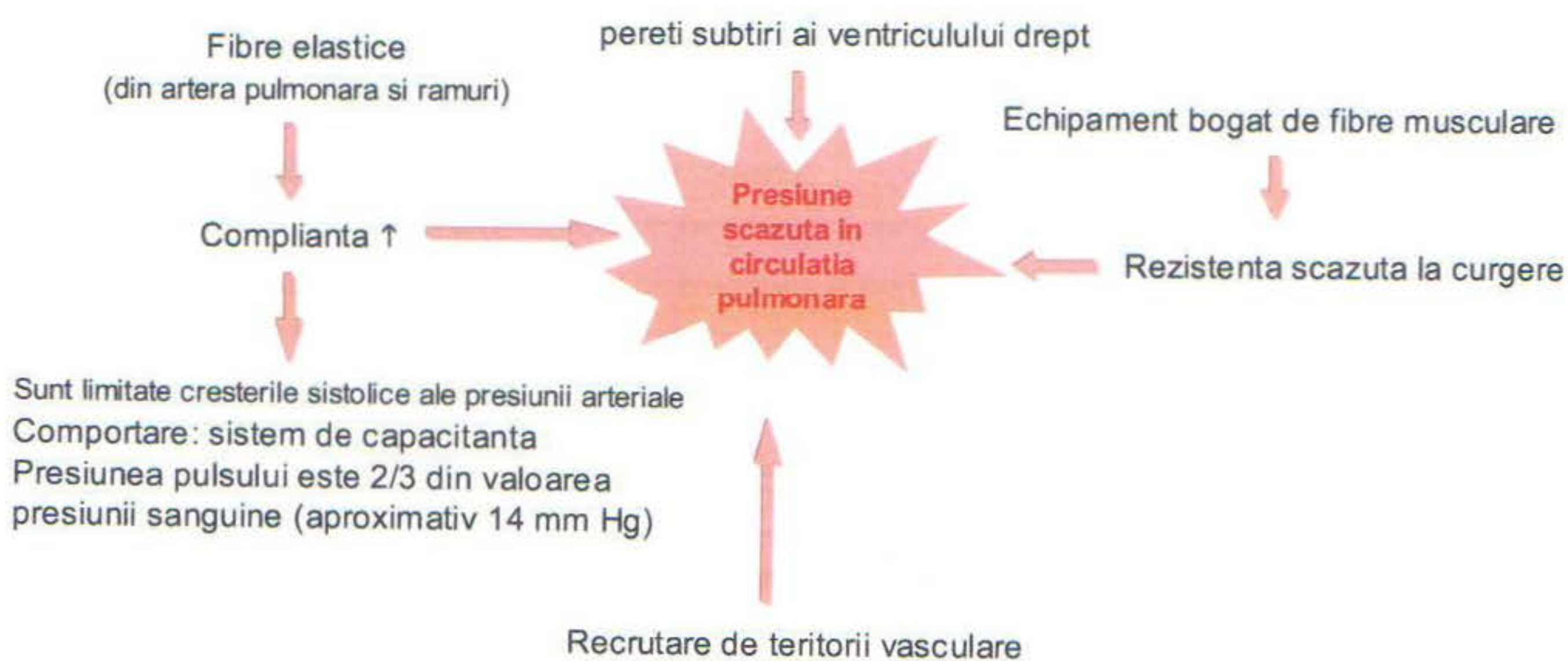
Circulatia pulmonara

- reprezinta circulatia functionala a plamanului
 - constituita dintr-o retea de vase perfuzate de o pompa cu debit pulsatil
 - suprafata este de aproximativ 50m^2 (creste in efort)
 - cea mai mare parte se prezinta ca un film etalat in jurul alveolelor
- ↓
- contact optim intre cele doua fluide intre care se realizeaza schimburile de gaze respiratorii

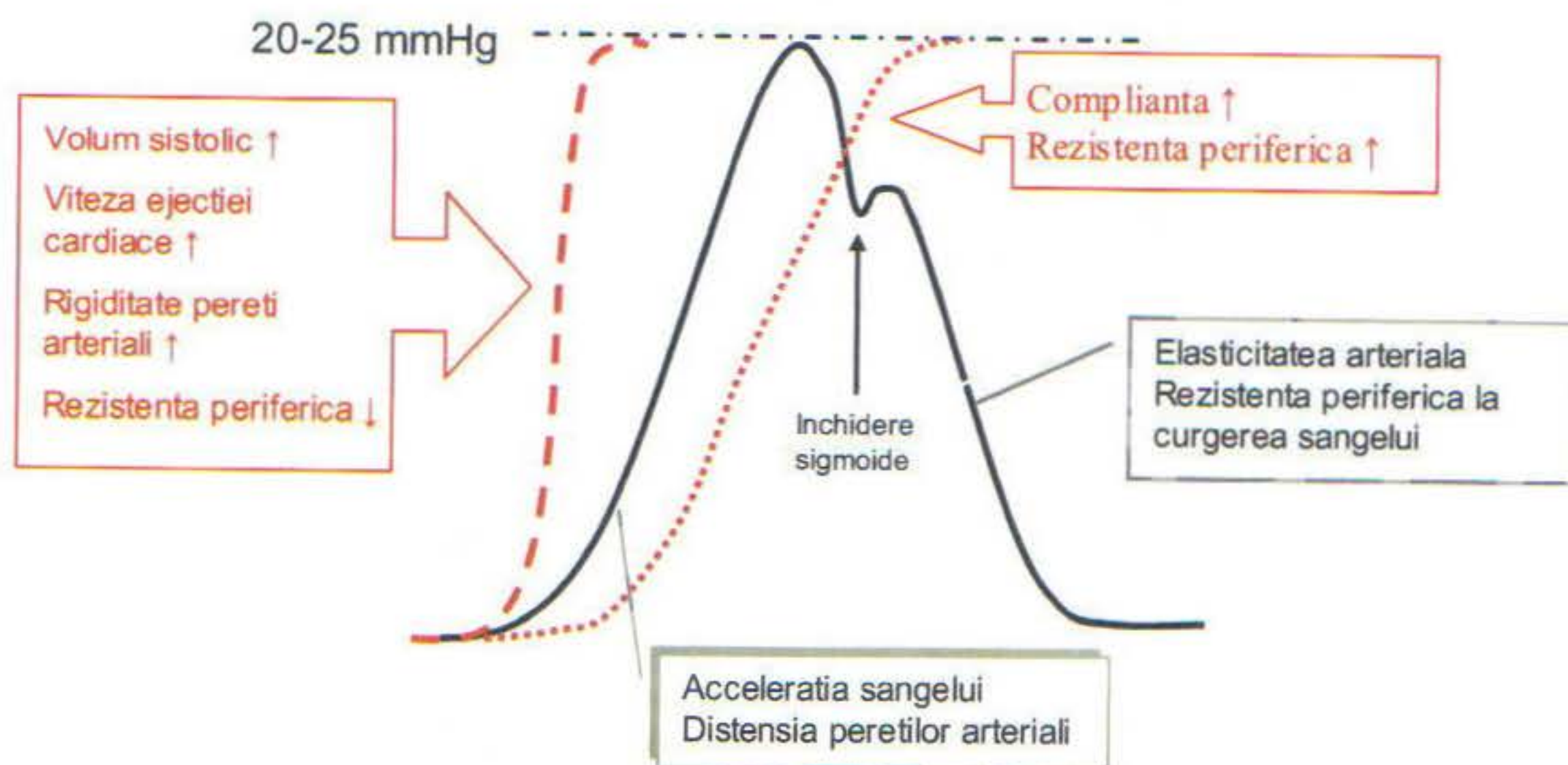


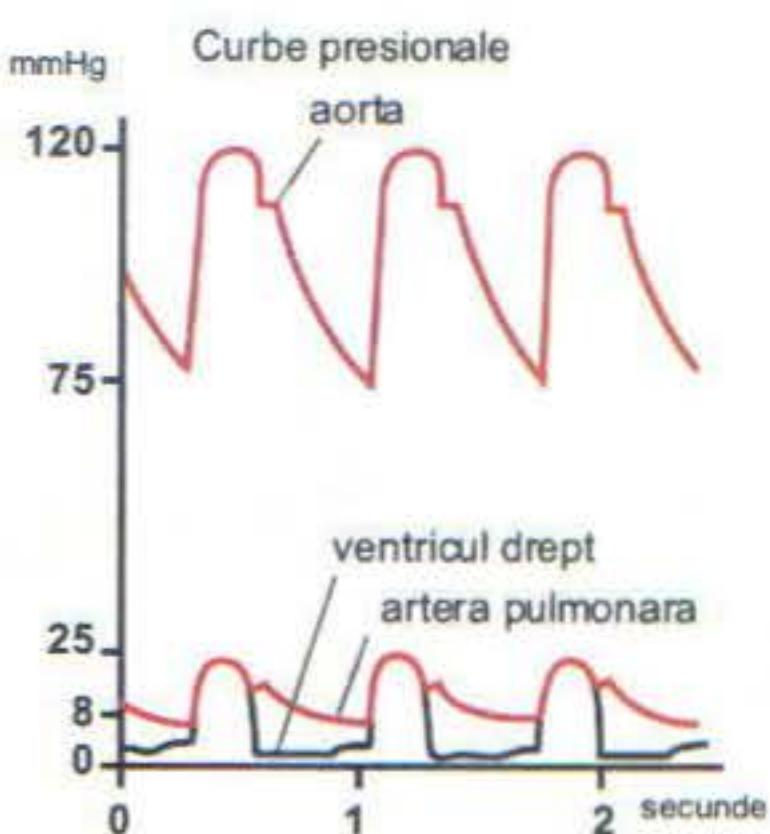
Caracteristici hemodinamice:

- debitul celor doi ventriculi este egal
- rezistenta vasculara scazuta (pat vascular foarte distensibil ⇒ rezistenta mica la flux)
- presiune scazuta - nu depaseste 30 mmHg chiar la debit de 30 l / min
 - este suficienta pentru a iriga varfurile plamanilor
- are caracter pulsatil (care se amortizeaza progresiv spre atrul stang)



Presiunea in circulatia pulmonara





presiuni in mmHg

	AP	VD
P_s	20-25	20-25
P_D	8	1
P_{AP}	13-15	

- in sistola presiunea din artera pulmonara (P_{AP}) = presiunea din ventriculul drept (P_{VD})
- dupa inchiderea valvulelor sigmoide:
 - P_{VD} - scadere brutala
 - P_{AP} - scadere progresiva datorita trecerii sangelui spre capilarele pulmonare

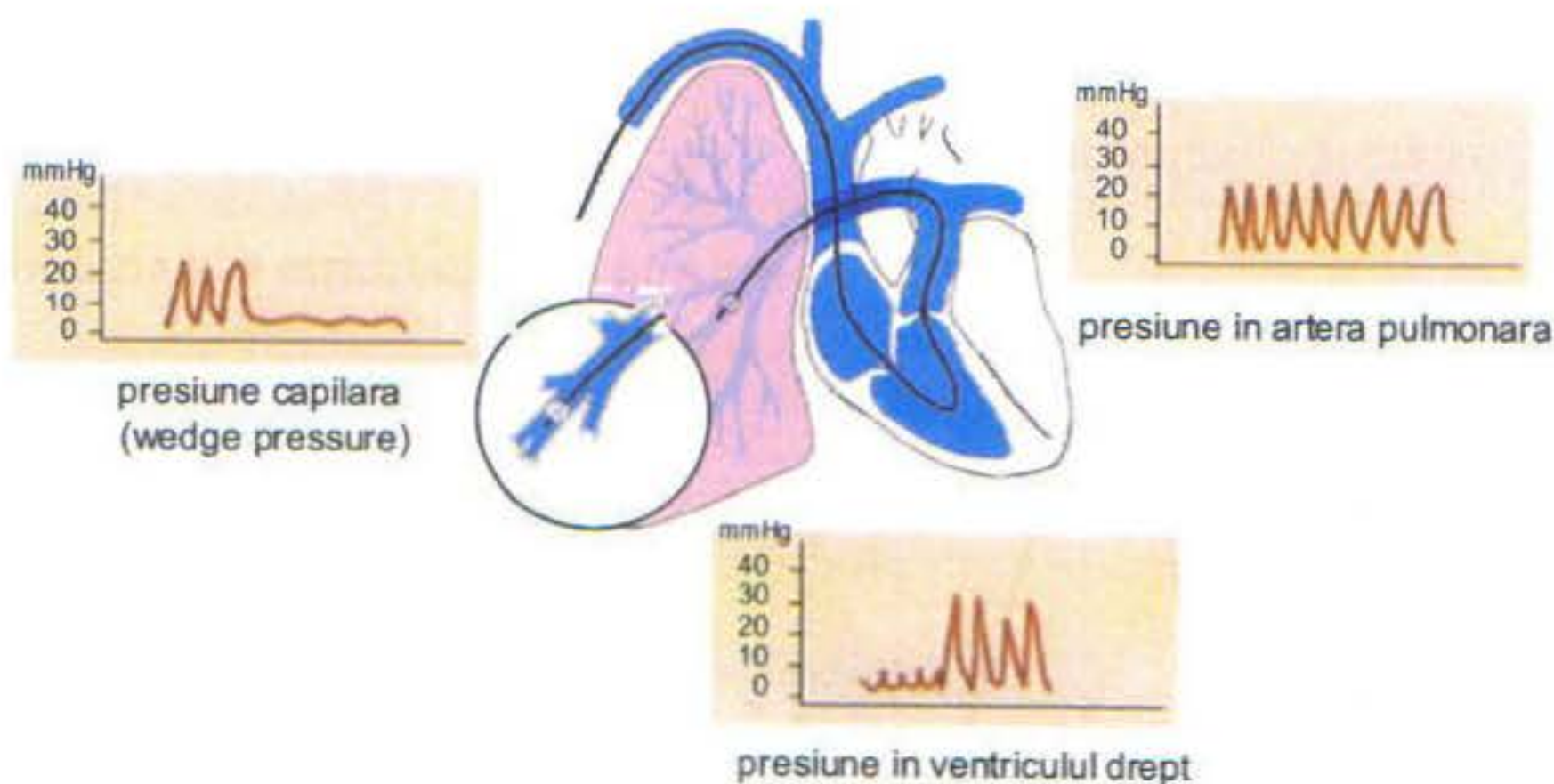
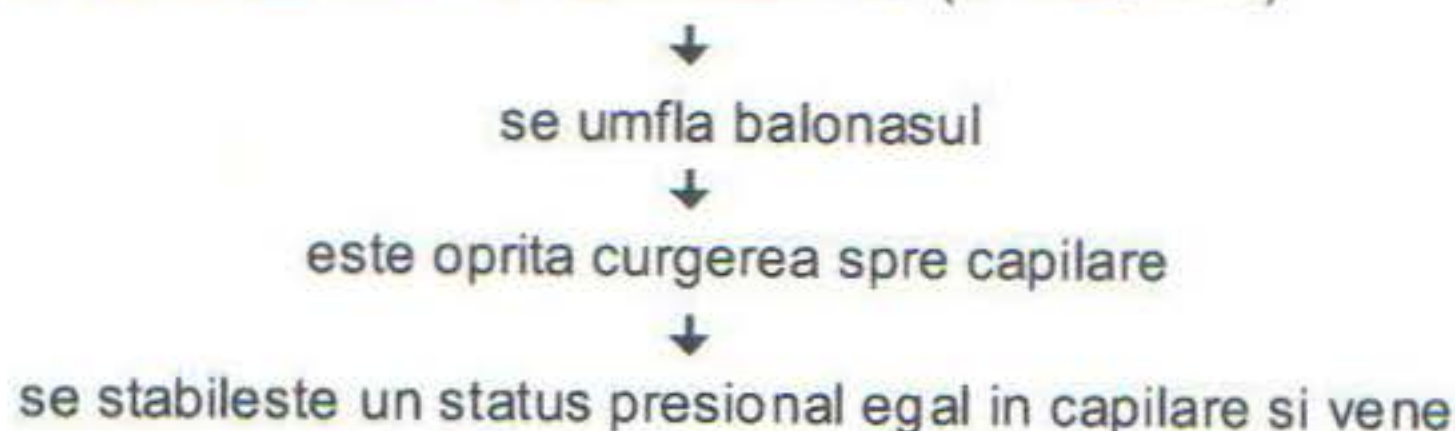
Presiunea venoasa pulmonara

- este cu putin mai mare decat cea din atriul stang (AS)
- amplitudinea variatiilor presionale: 2-4 mmHg (80 ↓ % din unda de presiune arteriala e amortizata)

Presiunea capilara pulmonara

- exprimata indirect ca "presiune blocata" (wedge pressure)
- cateterism - monitorizare radiologica

(plica cotului ⇒ AD ⇒ VD ⇒ AP ⇒ ramificatii mici ($\Phi = 2-3$ mm))



- reseaua capilara si venoasa dupa obstructie actioneaza ca o prelungire a caterului
- presiunea masurata are semnificatia unei presiuni venulare pulmonare
- valori: ≈ 7 mmHg (10-2mmHg) (valoare intre P_{ap} si P_{AS})

(valoarea obtinuta are semnificatie locala deoarece P_{cp} este influentata de factori extravasculari: gravitatie, presiunea intratoracica / alveolara)

Circulatia pulmonara – organizare functionala

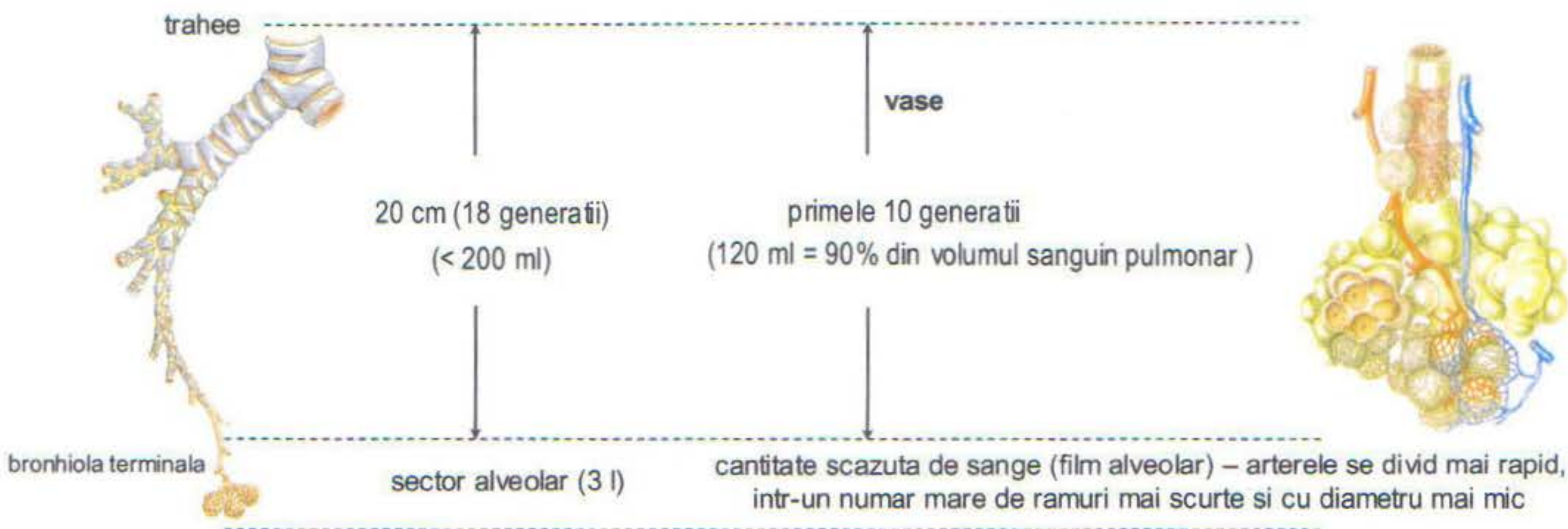
Zona proximala (artere mari, elastice cu $\Phi > 1\text{ mm}$)

- voluminoasa (150 ml)
- acumuleaza 2/3 din debitul VD
- distensibila
- rezistenta la curgere nesemnificativa
- rol: camera de compresie: restituie integral in diastola energia acumulata in sistola (energie folosita pt a invinge rezistenta din zonele distale)

Zona distala (artere musculare mici, arteriole)

- volum = 1/10 volumul zonei proximale
- distensibilitate redusa
- rezistenta crescuta la curgere
- rol: - amortizor pentru variatiile de debit / presiune
- reduce timpul de trecere a hematilor prin reseaua capilara

Particularitati ale ramificatiilor vaselor pulmonare comparativ cu caile aerifere



diviziune - asimetrie

- coeficientul de diviziune este variabil pentru artere si bronhii
(pentru artere = 2,94 ; pentru bronhii = 2,74)
- pana la alveole sunt 24 diviziuni bronsice si 28 diviziuni vasculare
- multe artere nu sunt satelite cailor aeriene

Consecinta:

in regiunea centrala numarul de ramificatii arteriale este egal cu numarul de ramificatii arifere
in regiunea periferica numarul de ramificatii vasculare este de 2 - 3 ori mai mare
(la nivelul acinului arteriola imediat precapilara genereaza 20-25 de colaterale / alveola → 300 milioane de precapilare)

Structura vaselor pulmonare

generalitati:

- pereti subtiri
- contin - fibre elastice si musculare netede reduse → distensibilitate mare



volumul sistolic nu determina crestere presionale considerabile

artere elastice: - includ ramificatii pana la diametru > 1mm

- distanta de distributie = 20 cm (pornind de la emergenta arterei pulmonare (AP))
- contin 80% (120ml) din volumul sanguin arterial
- la calibrul egal cu cele sistemice, trunchiul AP si ramificatiile au peretele de doua ori mai subtire si mai distensibil

artere de tip muscular - incep de la vase cu diametrul de 1mm

- peretele este mai subtire comparativ cu arterele omologe din circulatia sistemica
- au strat muscular dezvoltat, situat intre doua limitante care determina variatii importante ale diametrului (lumenului)

Exemplu:



Vas relaxat:
grosimea peretelui reprezinta 3-6%
din diametrul extern al vasului

Vas contractat:
grosimea peretelui reprezinta 20%
din diametrul extern al vasului

Diametrul extern redus cu 50% →
lumen aproape inchis

- arteriole:
- structura mai simpla (o singura limitanta)
 - spatiul de distributie este redus (se intind pe o distanta de 2 mm)
 - contin o cantitate redusa de sange (3 ml)
 - diviziunea arteriolelor este neregulata (in special incepand din zona canalelor alveolare)
 - diviziunea se face in unghi drept cu orientare spre alveole si apoi tot in unghi drept genereaza precapilarele

- precapilare
- sunt in numar aproximativ egal cu cu numarul alveolelor
 - trecerea arteriole ⇒ precapilare se insoteste de o crestere enorma a suprafetei totale de sectiune
 - viteza de circulatie scade progresiv (de la 2 → 0.2 cm/s)
 - absenta sfincterului precapilar

- capilarele
- diametrul este de aproximativ 5-7μm cu membrana bazala continua
 - celulele endoteliale au prelungiri citoplasmatiche inrulate care formeaza peretele capilar
 - citoplasma este saraca in organite celulare
 - contine:
 - vezicule de endocitoza - animate de miscari browniene rapide rezistente la temperaturi scazute si la blocanti metabolici
 - se deplaseaza in celula → rol de transport al macromoleculelor
 - caveole - fixe, situate in vecinatatea lumenului capilar
 - membrana - sediul unor activitati enzimatice
(conversia angiotensinei I in angiotensina II, inactivarea unor kinine)

- jonctiunile - ocupa 0,01 - 0,02 % din suprafata capilarului
 - rol transfer de apa, electroliti, molecule hidrosolubile cu $GM \leq 40000$ (gelul mucopolizaharidic din jonctiuni impiedica trecerea macromoleculelor)

- structuri contractile:

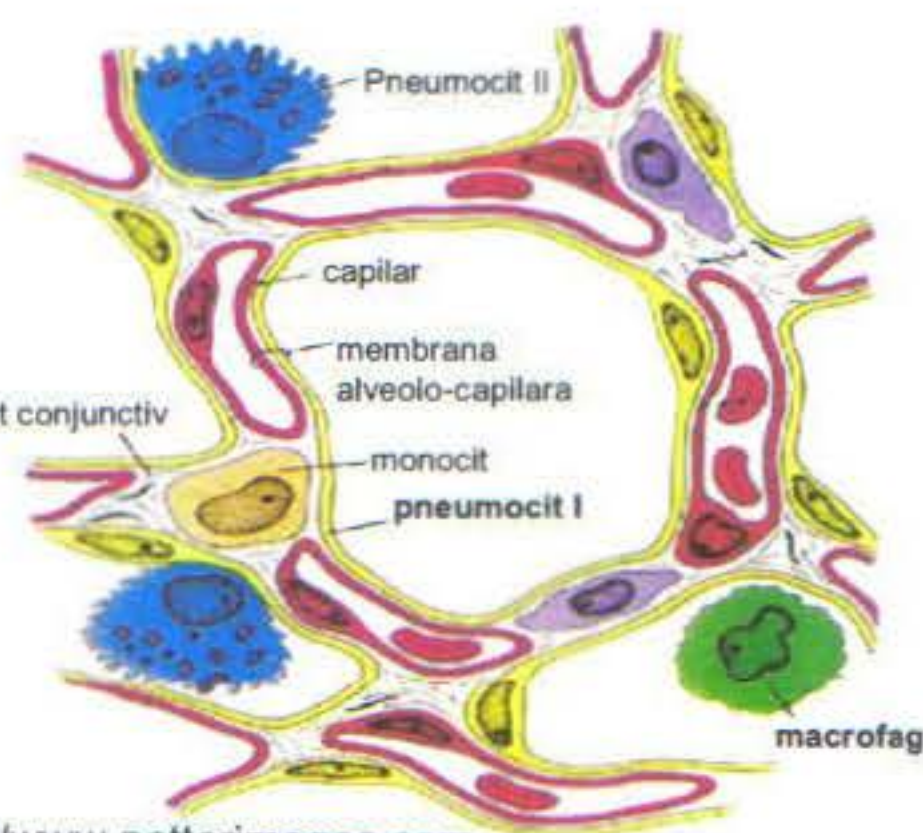
- pericite
 - in membrana bazala
 - contin structuri miofilamentoase
 - contribuie la contractilitatea capilara

- miofilamente
 - se contracta sub actiunea
 - histaminei
 - serotoninei
 - bradikininei
 - ↓
 - se deschid jonctiunile
 - ↓
 - creste permeabilitatea capilara

- distensibilitatea capilara

- capilarele sunt inextensibile in planul care le separa de alveole
- gradul de deschidere depinde de gradul de inflatie al plamanului
- sunt extensibile in plan perpendicular pe membrana alveolo - capilara (spre tesutul conjunctiv)

↓
grosimea capilarului in acest plan depinde de presiunea transmurala (relatie valabila pana la $P_{cp} = 25 \text{ mmHg}$)



Reglarea circulatiei pulmonare

Factori care influenteaza fluxul sanguin pulmonar:

A. FACTORI ACTIVI - *intervin in relatia optima ventilatie / perfuzie*

- chimici
 - hipoxia alveolara (efect von Euler - Liljestrand, 1946)
 - hipercapnie
 - hipocapnie
 - hiperoxie
 - pH
- nervosi
- umorali

B. FACTORI PASIVI - *determina distributie neomogena a fluxului sanguin*

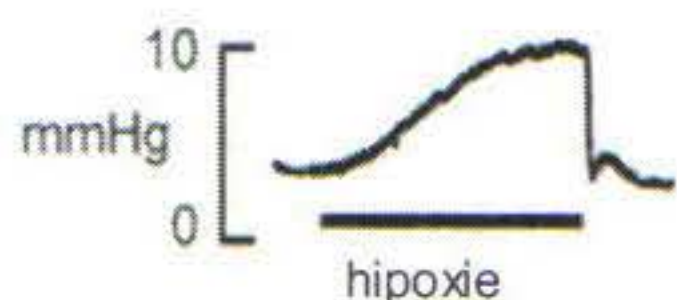
- gravitatie
- presiunea intratoracica
- presiunea in trahee si arborele bronsic

FACTORI CHIMICI

- hipoxia alveolara:

Scaderea presiunii partiale a oxigenului alveolar (P_{AO_2}) → vasoconstrictie arteriolara activa
(*efect von Euler – Liljestrand: Euler USV & Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Physiol. Scand. 1946*)

Exemplu:



- scaderea P_{AO_2} sub 12% (70 mmHg) → cresterea P_{AP} cu 6-8 mm Hg
- la $P_{AO_2} < 35$ mmHg efectul este maxim

Robertson TP, Dipp M, Ward JP, Aaronson PI, Evans AM. Inhibition of sustained hypoxic vasoconstriction by Y-27632 in isolated intrapulmonary arteries and perfused lung of the rat. Br J Pharmacol. 2000 Sep;131(1):5-9.

Importanta:

- reflexul este implicat in ajustarea regionala a perfuziei la ventilatie
Efectul hipoxic poate fi produs prin ventilare diferentiata numai in zonele cu hipoxie
 - se obtine vasoconstrictie numai la plamanul hipoxic
 - fluxul sanguin este dirijat spre zonele ventilate
- intervine in rezistenta crescuta a vaselor pulmonare la fat
- explica producerea hipertensiunii arteriale pulmonare care apare in:
 - boli respiratorii cronice
 - rezidenti la altitudine crescuta

(stimulul hipoxic prelungit produce hipertensiune arteriala pulmonara prin mecanism dublu:

- vasoconstrictie
- hiperplazia musculaturii netede

Mecanism: ipoteze

a. **Actiune directa si specifica** a hipoxiei asupra:

- polarizarii celulei musculaturii netede
- cuplajului excitatie / contractie
- sistemului contractil in ansamblu

b. **Actiune indirecta:** induce eliberare de transmitatori vasoactivi de la nivelul tesutului perivascular hipoxic.

- hipercapnia (exces de CO_2 in sange)

- nu are efect direct specific (este intermediar pentru H^+ pe care il produce)
- daca actioneaza ca stimul unic efectul este diferentiat:
 - sanatosi: efect vasoconstrictor slab
 - pacienti cu afectiuni care induc stari de hipoxie (pneumonie, stenoza mitrala)



potenteaza vasoconstrictia hipoxica → HTAP

- hipocapnie (scaderea concentratiei de CO_2 din sangele arterial)

cauza – hiperventilatie

efect – bronhoconstrictie locala reflexa → scaderea eliminarii de CO_2

(poate fi considerata ca un mecanism de adaptare a ventilatiei la perfuzie)

- concentratia ionilor de H^+

- intermediar pentru CO_2
- acidoza potenteaza efectul hipoxic

Hiperoxia - efecte diferite:

- sanatosi → efecte reduse
- pacienti cu afectiuni insotite de hipoxie → vasodilatatie → scaderea P_{AP}
(raspunsul vasodilatator este functie de gradul de hiperoxie)

Importanta clinica – administrarea - scurt timp/intermitent ⇒ eficient

- timp indelungat determina accentuarea hipoxiei prin
 - ingrosarea alveolei
 - congestie capilara
 - exudat fibrinos

REGLAREA UMORALA

Histamina

- considerata ca mediator al vasoconstrictiei pulmonare hipoxice
(experimental, la sobolan cu hipoxie cronica creste numarul de mastocite)

Serotonina

- la om - rezultate controversate
- la animalul de experienta – creste rezistenta vasculara pulmonara

Angiotensina II

- vasoconstrictie slaba (inactivare prin angiotensinaze)

Bradikina

- efectele apar in special la tonus vascular crescut
- se elibereaza in pulmon cand se produce la acest nivel reactia Ag-Ac
(contracareaza efectele vasoconstrictoare ale altor substante eliberate in aceste conditii)

Acetilcolina

- circulatia sistemica - vasodilatator puternic
- circulatia pulmonara - la sanatosi scade moderat P_{AP}
- la pacientii cu HTAP - efect puternic

Adrenalina

- actiune mixta pe α / β receptori ⇒ vasoconstrictie

Prostaglandinele (PG)

- pulmonul este un organ implicat in metabolismul prostaglandinelor (sinteza, eliberare, degradare:
celulele endoteliale din capilarele pulmonare contin dehidrogenaze specifice)
- circulatia pulmonara si arborele bronsic sunt sensibile la actiunile PG

Prostaciline (PGI₂)

- produsa in cantitate mare la nivelul celulelor endoteliale
- este cel mai activ compus vasomotor dintre derivatii de acid arahidonic
- actiuni:
 - vasodilatator (pe vase anterior contractate; efect slab pe vase cu tonus normal)
 - antiagregant plachetar
 - bronhodilatator (pe bronhii contractate)

Tromboxan A₂

- vasoconstrictor
- agregant plachetar puternic (contribuie si la eliberarea mediatorilor din trombocite)
- $T_{1/2} = 30 - 60s$
- este implicat in vasoconstrictie pulmonara si microagregare plachetara difuza din starile de soc (mai ales septic)

PG F₂ α

- vasoconstrictor pe vasele pulmonare
- bronhoconstrictor

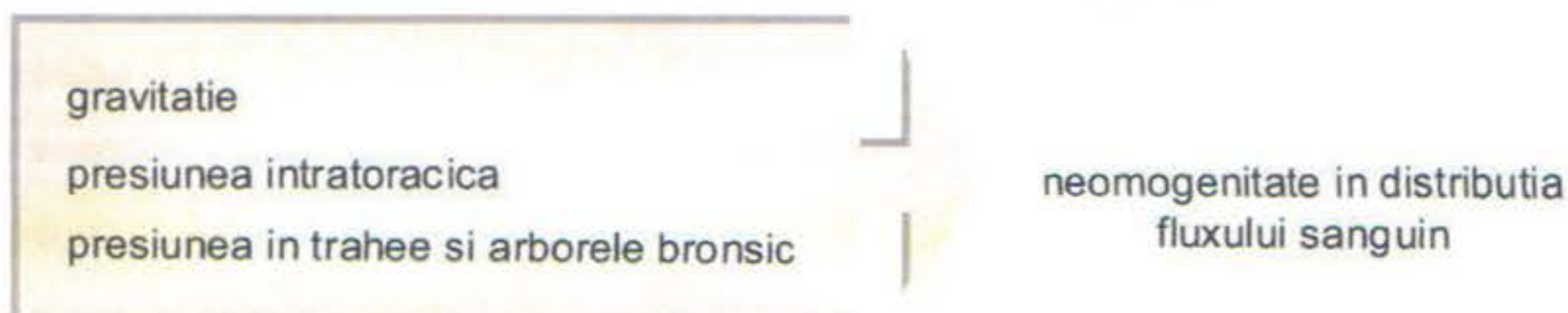
PG E₂

- vasoconstrictor – efect mult mai slab decat cel al PGF₂ α si accentuat de hipoxie / alcaloza
- agregant plachetar

Efectul vasodilatator al PG se manifesta mai intens decat efectul vasoconstrictor deoarece:

- compusii vasodilatatori (PGI₂) predomina cantitativ
- compusii vasoconstrictori sunt metabolizati rapid

FACTORI PASIVI (extravasculari) care influenteaza fluxul sanguin pulmonar



Zona I ($P_a < P_A > P_v$)

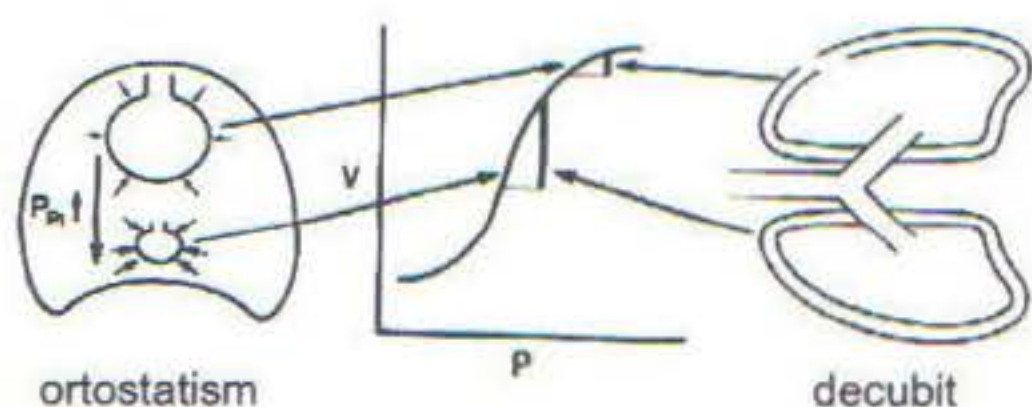
- la varful pulmonului, subiect in ortostatism
- capilarele raman inchise
- se intalneste rar in plamanul normal
- se poate instala:
 - cand scade P_{AP} (posthemoragic)
 - cand $P_A >$ decat P_s din AP (suflat in instrumente)

Zona II ($P_a > P_A > P_v$)

- arie de flux 0 in timpul unei faze a ciclului cardiac
- capilare pulmonare
 - deschise in sistola: $P_a > P_A$
 - inchise in diastola: $P_a < P_A$
- ⇒ circulatie intermitenta a sangelui

Zona III ($P_a > P_A < P_v$) - in partea inferioara a plamanului

- presiunea vasculara pulmonara este intotdeauna mai mare decat P_A (chiar in timpul diastolei) → fluxul sanguin este continuu
- fluxul sanguin depinde de gradientul arteriolo-venos



Zona IV - flux sanguin stanjenit

- situata in partile declive ale plamanului
- presiunea interstitiala crescuta colabeaza capilarele extraalveolare

Anastomoze in circulatia pulmonara

- vascularizatie functionala \Rightarrow vase pulmonare

- vascularizatie nutritiva \Rightarrow vase bronsice \Rightarrow

- iriga arborele respirator pana la bronhiola respiratorie
- asigura nutritia - peretelui conductului aerifer
 - tesutului peribronsic
 - pleurei viscerale

arterele bronsice \Rightarrow capilare bronsice \Rightarrow plexuri venoase

plex submucos

anastomoze veno-venoase

plex peribronsic

2/3 (< 1-2% DC)

consecinte:

sangele dupa hematoza se contamineaza cu sange venos care provine din circulatia bronsica

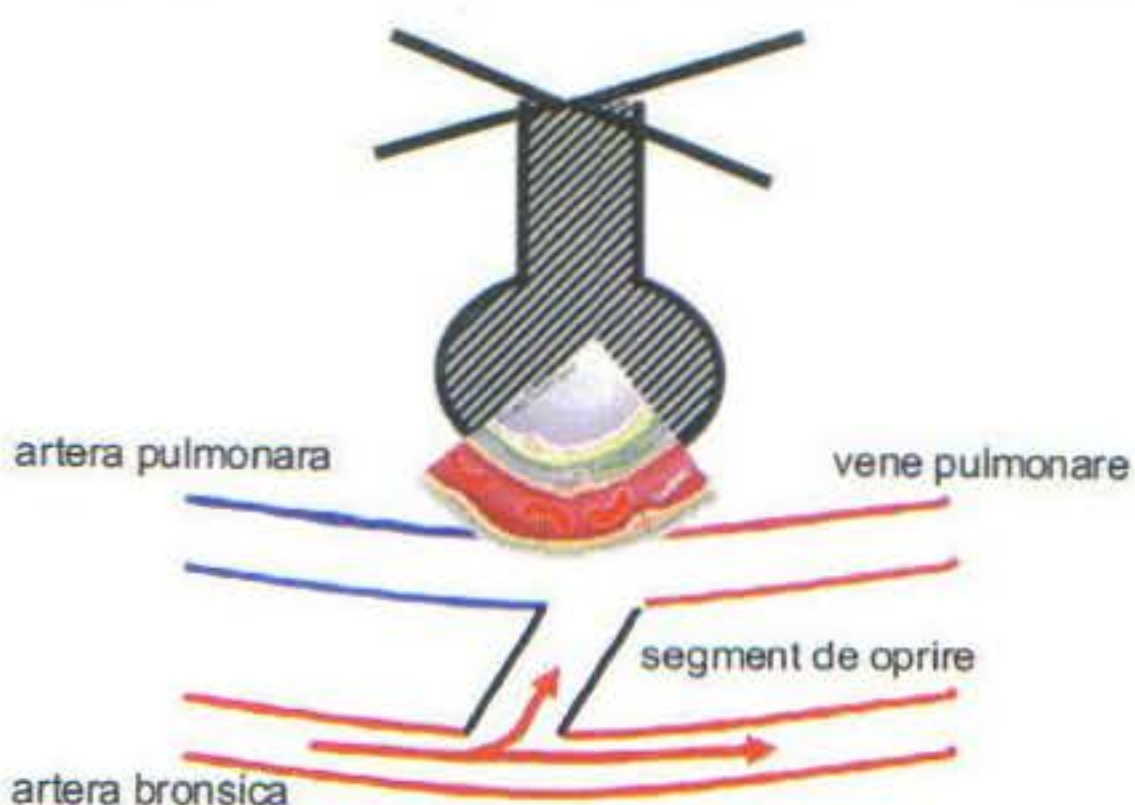
- ✓ se intinde pana aproape de hil
- ✓ se continua cu venele bronsice

vena azigos (dreapta)

vena hemiazigos / intercostala superioara (stanga)

vene pulmonare

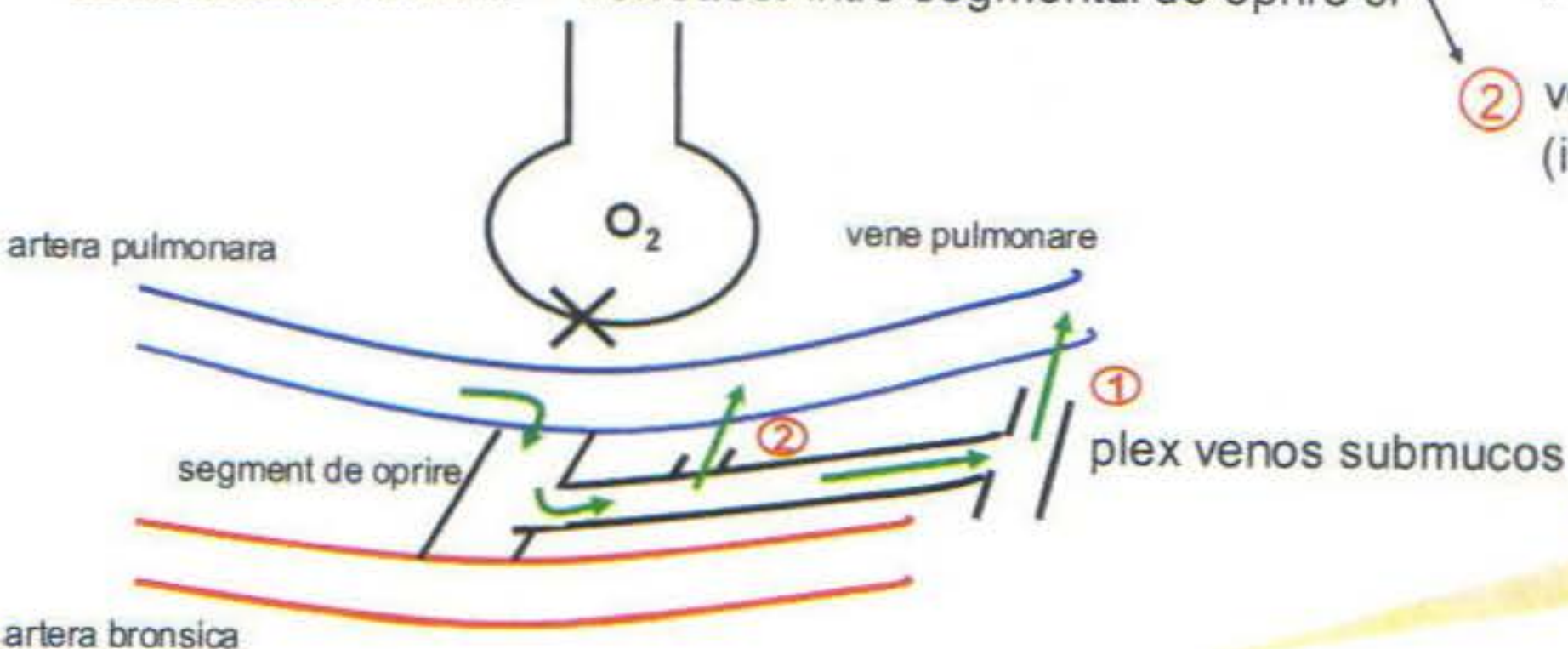
anastomoza arterio - arteriala : artera bronsica / artera pulmonara



(se realizeaza printr-un "segment de oprire" - artera cu fibre musculare dispuse longitudinal)

- rol:**
- la normal asigura aprovizionarea cu O_2 a membranei alveolo-capilare din teritoriile excluse ventilator (tesutul alveolar primeste O_2 din aerul alveolar;
 - obstructia bronhiolei \Rightarrow hipoxia structurilor - in special endoteliul capilar)

anastomoze arterio - venoase: intre segmentul de oprire si



- 1 plexul venos al bronhiilor mici si bronhiolelor (submucos) \Rightarrow vene pulmonare
- 2 venele pulmonare (in tesutul conjunctiv subpleural)

pat vascular pulmonar distrus \Rightarrow se scurtcircuiteaza reseaua vasculara pulmonara

sangele din artera pulmonara

anastomoze arterio - arteriale

artere bronsice

anastomoze arterio - venoase

plex venos submucos bronsic anastomoze veno - venoase

vene pulmonare

in circulatia sistemica scade saturatia O_2 (SAO_2)

insuficienta respiratorie prin scurtcircuitare

!!! sensul de circulatie in anastomoza este dat de gradientul presional intre cele doua capete

Etapele respiratiei

1. ventilatia pulmonara

Mecanica ventilatiei

Contractie muschi inspiratori
(fora motrice)

Diametrele cutiei oracice

Volumul cutiei toracice

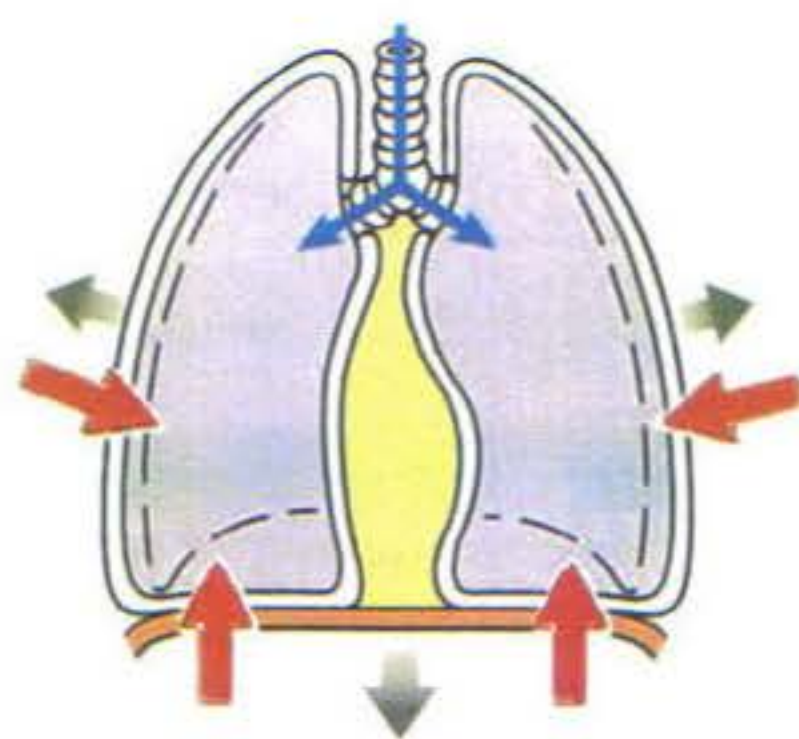
pleura

Volum pulmonar

Presiunea aerului in caile aerifere $< P_{atm}$

Aer patrunde in caile aerifere

$P > P_{atm}$



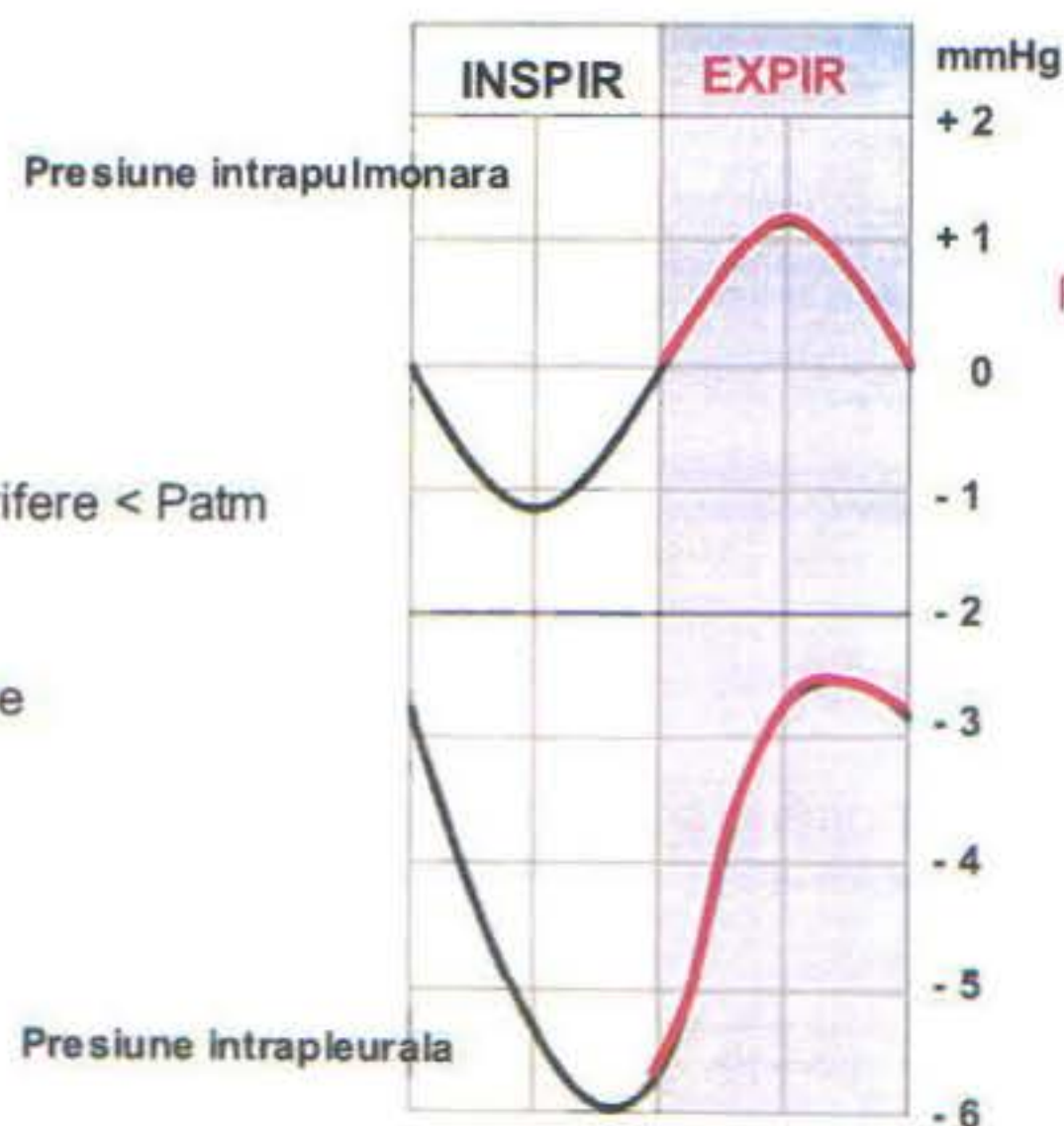
Relaxare muschi inspiratori

Revenirea plamanului la dimensiunile initiale
(fora de recul elastic pulmonar)

Comprimare parenchim

Presiunea aerului in conducte aerifere $> P_{atm}$

Evacuarea aerului



Cutia toracica + pulmon \Rightarrow unitate functionala = sistem toraco - pulmonar

Cutia toracica - formata din structuri

- elastice
- rigide

Plaman

- organ cavitat
- lumen ramificat
- densitate mica a parenchimului
- legaturi cu:
 - cutia toracica prin pleura
 - structuri vecine exclusiv prin laringe

Cresterea diametrelor cutiei toracice:

Participare diferentiata a elementelor structurale (oase, muschi):

Cresterea diametrului anteroposterior

- operculul - diametrul portiunii superioare a toracelui
- coastele II - VI (extremitatea anterioara)

Cresterea diametrului transversal

- coastele II - VI - portiunea mijlocie
- coastele VII - X

Cresterea diametrului longitudinal

- diafragmul

Muschi respiratori intervin diferentiat in ventilatia de repaus si cea forata

Inspirul de repaus: punct fix ⇒ coloana vertebrala

⇒ perechea I de coaste fixata de - insertia scalenilor
- centura scapulara

- 1. Coasta I** - se articuleaza - anterior - cu sternul
- posterior - cu coloana vertebrala

Coasta I si manubriul sternal = unitate functionala (opercul toracic)

In inspir ⇒ contractia muschilor scaleni si sternocleidomastoidieni

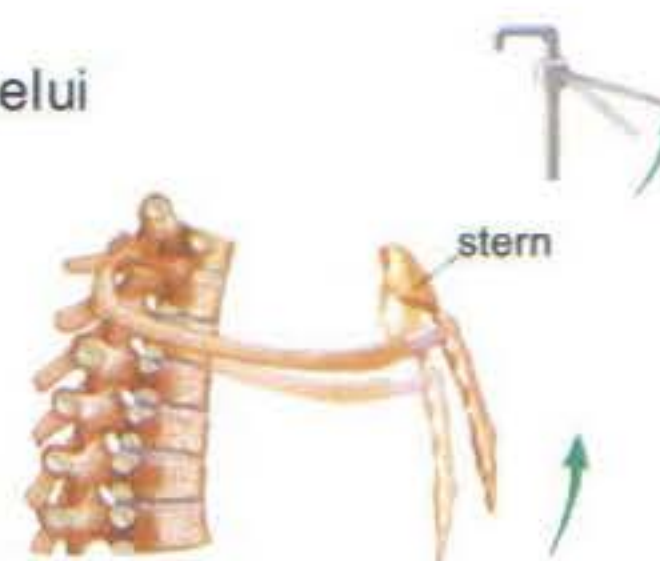
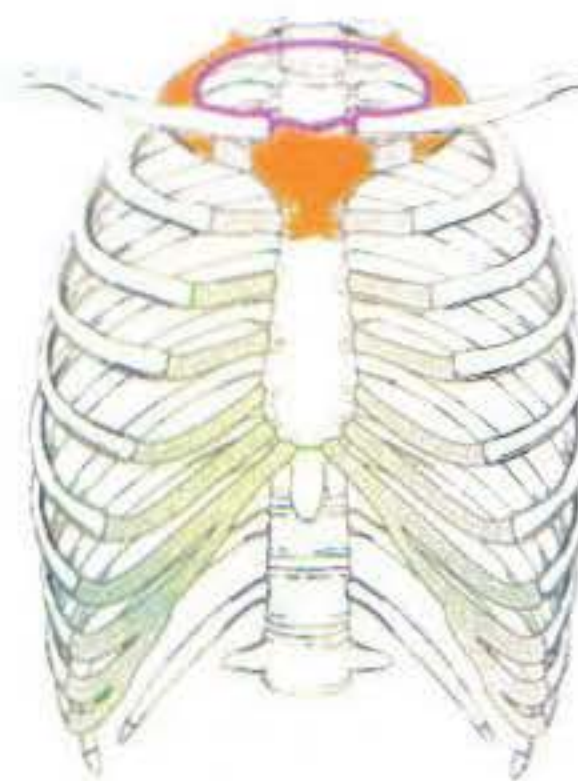
↓
operculul se deplaseaza ca piesa unica

↓
manubriul sternal se orizontalizeaza fata de corpul sternului
(deoarece este impins in sus si inainte)

↓
consecinta: creste diametrul antero - posterior al portiunii superioare a toracelui

↓
portiunea anterioara a varfului pulmonului este expansionata direct

↓
Caracteristica: miscarea operculului este redusa in inspir obisnuit si variaza individual si cu profunzimea respiratiei.



- 2. Coastele II – VII** (extremitatea anterioara) - participa la cresterea diametrului antero - posterior

- coastele au o pozitie oblica

↓
fiecare coasta este fata de cea de deasupra

- mai oblica
- mai lunga
- positionata mai extern



<http://retilde.files.wordpress.com/2007/10/gray114.png>

In inspir: sub actiunea muschilor intercostali ext eterni

↓
coastele se orizontalizeaza prin ridicarea extremitatii anterioare

(miscare de rotatie a fiecarei coaste in jurul unui ax paralel cu gatul coastei (axul CD))

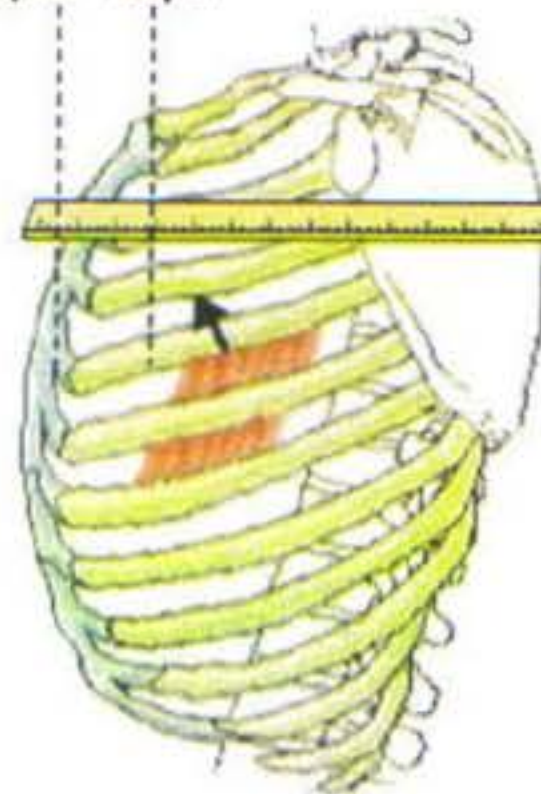
Consecinta: sternul este impins – inainte / in sus

↓
creste diametrul antero - posterior

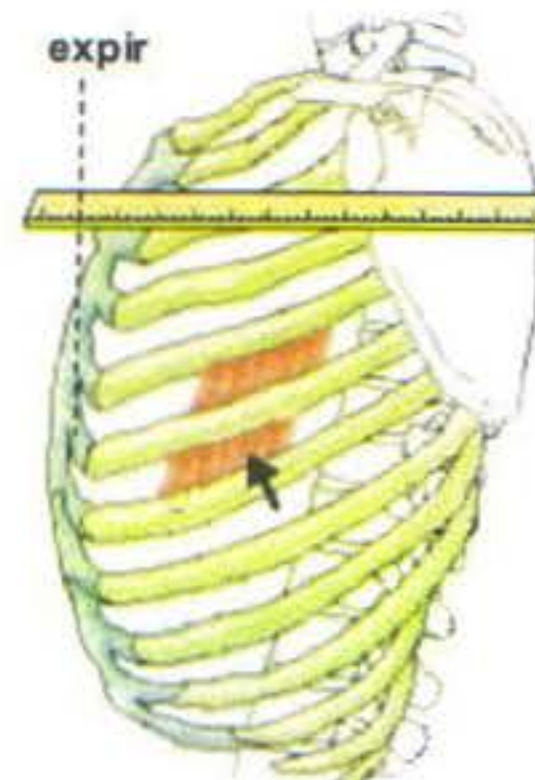
(Muschii intercostali se insera:

- pe marginea inferioara a coastei superioara
- pe marginea superioara a coastei inferioare
- contractia ⇒ tendinta de:
 - coborare a coastei superioare
 - ridicare a coastei inferioare
- se produce numai ridicarea coastelor, deoarece coasta 1 are punct fix pe coloana)

inspir expir



expir



Coastele II – VII - portiunea mijlocie

- se ridica fata de cele 2 capete printr-o miscare de rotire in jurul unui ax oblic ant-post ("miscare in toarta de galeata")
- consecinta: creste diametrul transversal



Coastele VII - X

- se deplaseaza inafara si in sus (aceiasi miscare cu cea a portiunii mijlocii a coastelor II-VII)
- axul de rotatie este oblic antero - posterior si trece:
 - in fata – pe linia mediana
 - in spate – prin gaturile coastelor
- consecinta: creste unghiul coasta / coloana vertebrala \Rightarrow creste diametrul transversal (in zona deservita de coastele VII – X diametrul antero - posterior creste putin)

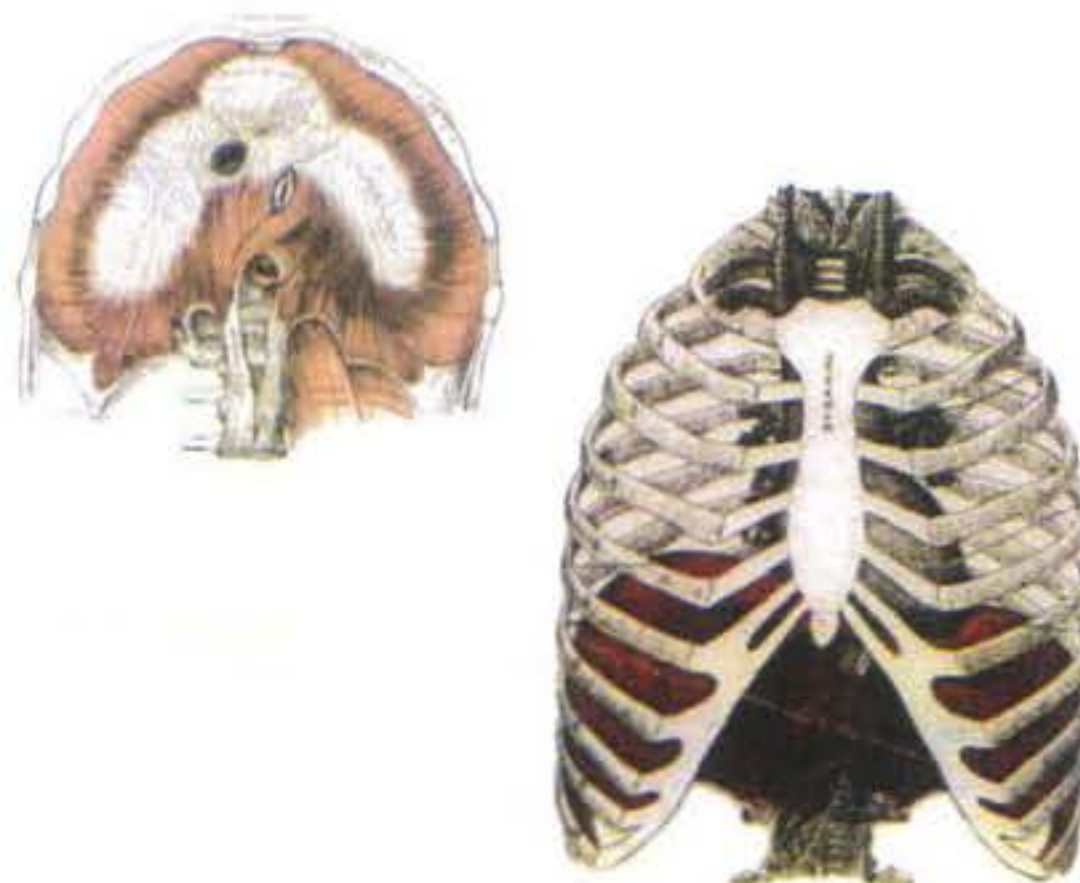


Coastele flotante

- functional sunt in legatura cu muschii abdominali (insertie pe muschii abdominali) \Rightarrow rol in expir

Diafragul

- principalul muschi inspirator
- separa cutia toracica de cavitatea abdominala
- lama subtire musculo-tendinoasa
- are forma de cupola:
 - anterior: dreapta - spatiul IV intercostal
 - anterior: stanga - spatiul V intercostal
 - posterior - vertebra D 10



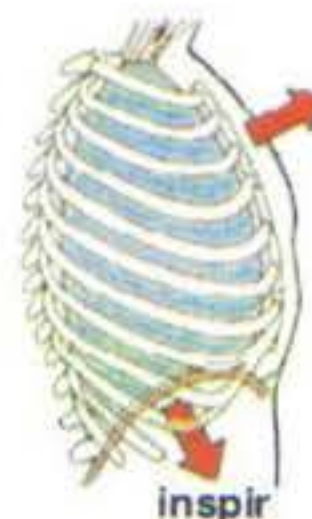
Suprafata = 270 cm^2 ; coborarea cu 1 cm \Rightarrow creste capacitatea toracica cu 270 cm^3

- contractia diafragmului \Rightarrow coboara cupola

- 10 - 15 cm la sfarsitul inspirului fortat
- 1- 1,7 cm in repaus

creste diametrul vertical al cutiei toracice
 \downarrow
 expansiunea plaman
 \downarrow
 scade presiunea alveolara

creste presiunea abdominala
 \downarrow
 comprimarea viscerelor abdominale



Diafragul contribuie la si cresterea diametrului orizontal

- prin efect inspirator "de insertie" (fibrele musculare ale diafragmului aplica direct la nivelul insertiei o forta asupra toracelui osos \Rightarrow coastele sunt impinse in sus / inapoi) \Rightarrow creste diametrul orizontal
- prin efect inspirator "de apozitie" - diametrul orizontal creste datorita presiunii abdominale crescute (presiunea abdominala crescuta actioneaza la punctele de contact ale cutiei toracice cu viscerele abdominale determinand deplasarea coastelor in jos si spre exterior)

Efectul depinde de valoarea presiunii abdominale si implicit de calitatea peretelui abdominal

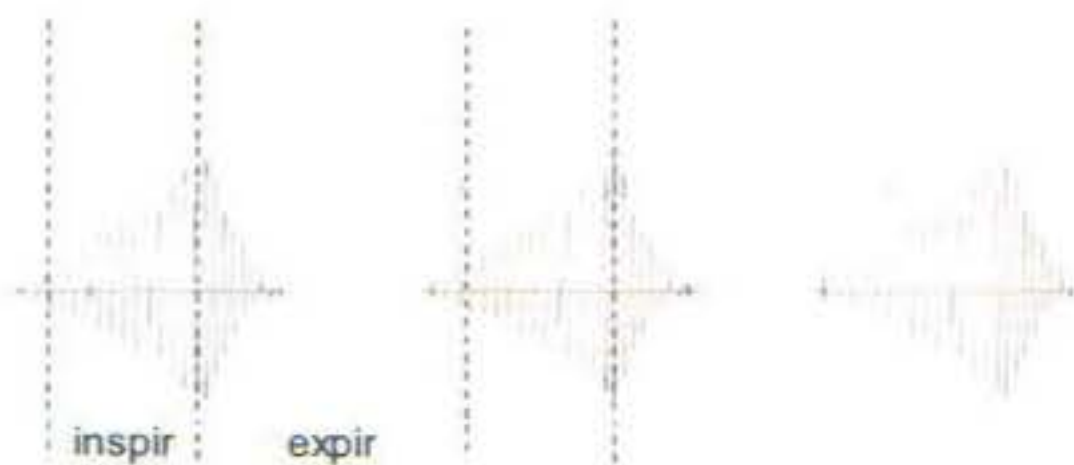
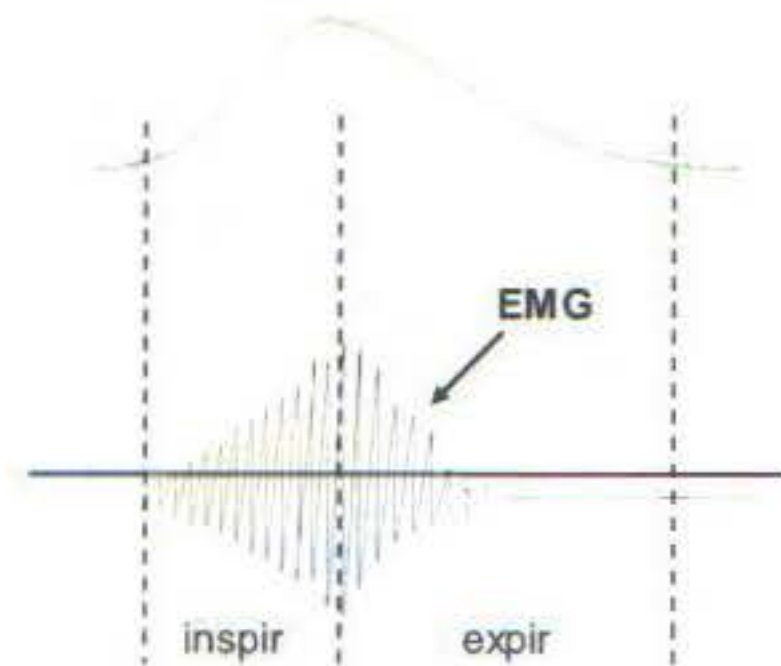
Activitatea electromiografica (EMG) a diafragmului

- In respiratia de repaus - activitatea EMG creste progresiv in inspir
- la inceputul expirului scade, dar persista inca
 - dispare spre mijlocul expirului

Importanta: mentinerea unei activitati diafragmatice in timpul expirului se opune la presiunea de retractie elastica a pulmonului si incetinesc cursa expiratorie a pulmonului

In hiperventilatie

- activitatea EMG scade mult mai rapid la inceputul expirului
- reincepe inainte ca expirul sa se termine complet



Consumul de O₂ al diafragmului

- In repaus - este foarte scazut (0,2 ml/min = < 1% din consumul total de oxigen)
- In efort - creste proportional cu ventilatia (de maniera hiperbolica)
- poate atinge valori de 25 ori fata de nivelul bazal
 - in situatii extreme \Rightarrow 1 l/min (30% din consumul total de oxigen)

Importanta: in situatiile patologice (prin \uparrow rezistentei conductelor aerifere) \Rightarrow aportul de O₂ este "deturnat" aproape exclusiv catre musculatura respiratorie \Rightarrow factor limitant al efortului

Diafragul - sustine mult timp ventilatia la nivele ridicate datorita fibrelor din structura sa:

fibre de tip I (55%)

- fibre lente
- rezistente la oboseala
- bogate in mioglobina
- mitocondrii numeroase
- vascularizatie bogata
- potential oxidativ crescut

fibre de tip IIA (20%)

- rapide
- rezistente la oboseala
- activitate ATP - azica crescuta
- potential glicolitic crescut

fibre de tip IIB (25%)

- rapide
- obolesc usor

- este considerat muschi respirator principal deoarece
 - vehiculeaza $\frac{3}{4}$ din aerul inspirat
 - poate asigura integral ventilatia cand miscarea coastelor este suprimata
- in paralizia diafragmului \Rightarrow se mentine ventilatia de repaus
 - \Rightarrow nu se poate creste ventilatia
- paralizia hemidiafragmatica: partea paralizata urca in inspir si coboara in expir (miscarea este determinata de diferentele de presiune dintre torace si abdomen)



Hemipareza dreapta a diafragmului (inspir)

Muschii respiratori - caractere generale

- muschi striati
- dezvoltă o forță maximă de $\approx 10 \text{ kg/cm}^3$
- gradarea forței de contracție este obținută:
 - în principal prin variația numărului de unități motorii
 - și mai puțin prin variația frecvenței de contracție

Muschii intercostali

- ocupă spațiul dintre coaste
- se prezintă ca 2 lame distincte cu fibrele dispuse în unghi drept

Muschii intercostali externi – 2 porțiuni

- **posterioară** musculară (1)
 - de la articulația costo-transversă la articulația condro-costală
 - fibre paralele orientate în jos / înainte
- **anterioară** (membrana intercostală anterioară) (2)
 - de la articulația condro-costală spațiul intercostal este ocupat de o aponevroză fibroasă)

Muschii intercostali interni - 2 porțiuni (musculară și aponevrotică):

- **anterioară** (musculară) = m. parasternali (3)
- **laterală** (intercostală) \Rightarrow musculară (4)
 - cu fibre orientate în sus/inainte
- **posterioară** - membrana intercostală (5)
 - se continuă în spate substituindu-se fibrelor musculare

- spațiul intercostal este ocupat pe toată întinderea de mușchii intercostali

- *dispoziția mușchilor intercostali realizează în spațiul intercostal o singură lamă musculară:*

- *în partea anterioară – mușchii intercostali interni*
- *în partea posterioară – mușchii intercostali externi*

Muschii intercostali externi și mușchii parasternali \Rightarrow ridică coastele \Rightarrow rol în inspirație

Restul mușchilor intercostali interni (partea laterală) \Rightarrow coboară coastele \Rightarrow rol în expirație

Cum acționează mușchii intercostali ?

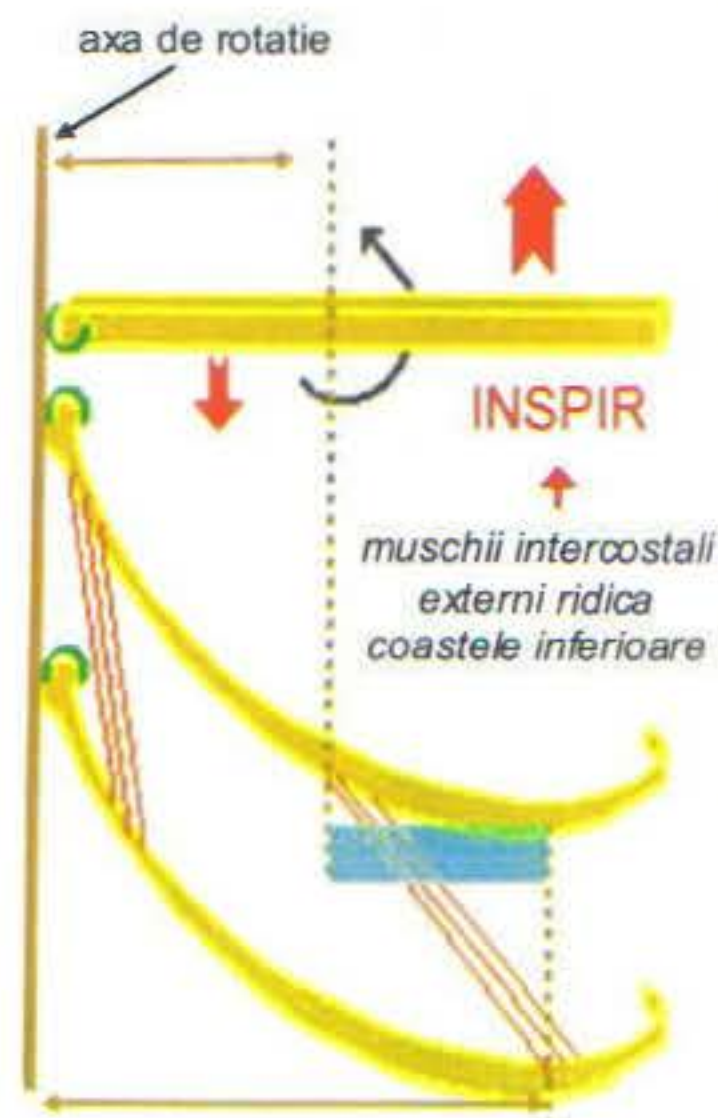
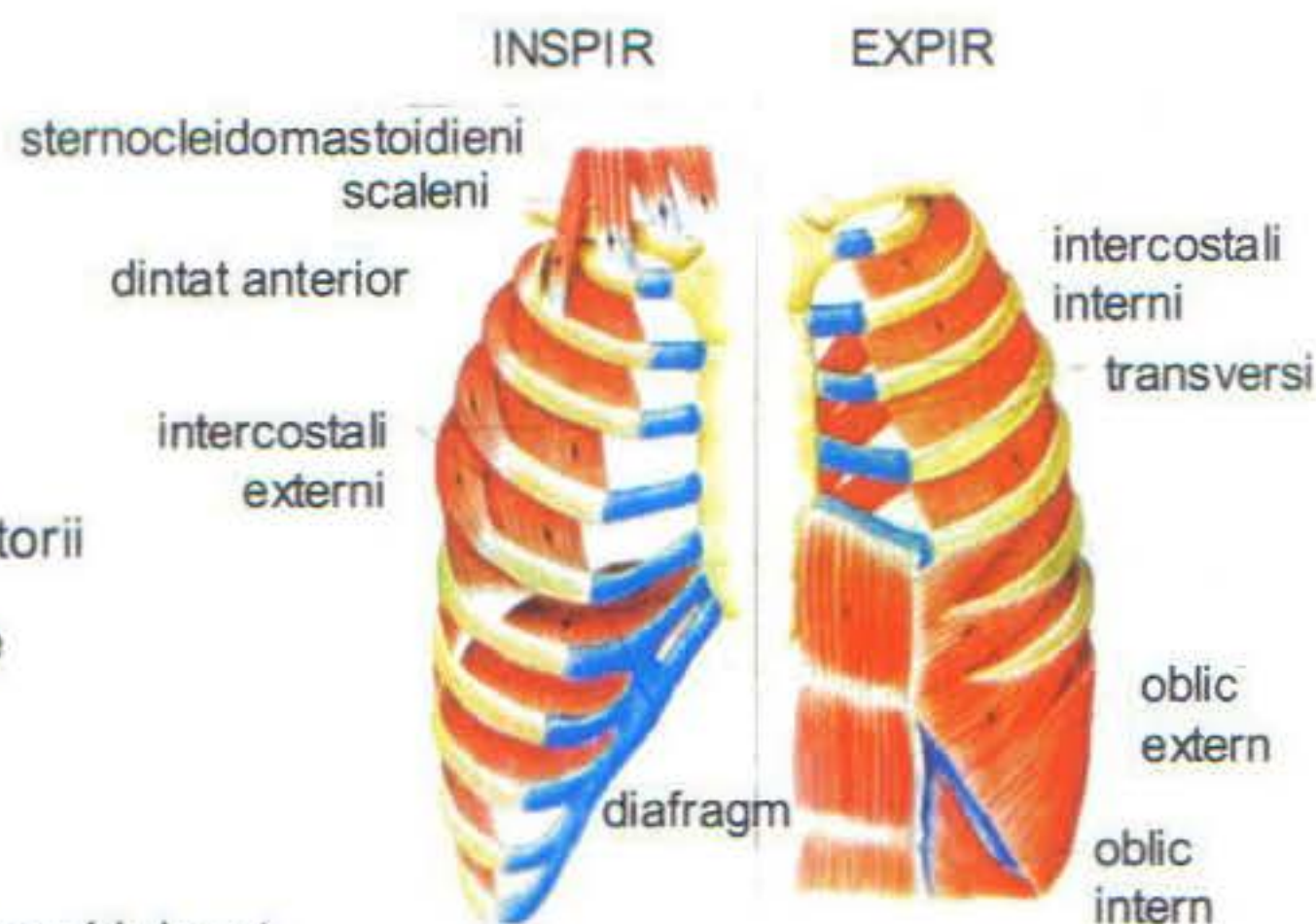
În inspirație - primii sunt activați mușchii intercostali externi din partea superioară a toracelui la nivele mai scăzute ale ventilației comparativ cu cei din partea inferioară

Muschii intercostali externi au orientare *în jos și înainte*

atunci când se contractă forța este aplicată mai aproape de axa de rotație (articulația costo-vertebrală) a coastei superioare decât a coastei inferioare. Diferența de distanță în raport cu axa de rotație face ca atragerea în sus a coastei inferioare să fie mai mare ca atragerea în jos a coastei superioare

Muschii intercostali interni - au orientare opusă (în sus și înainte)

În expirație - primii sunt activați mușchii intercostali interni din partea inferioară a toracelui la nivele mai scăzute ale ventilației comparativ cu cei din partea superioară



Muschii parasternali

- iau ca punct fix sternul
- contractia lor atrage coastele catre punctul fix



efect inspirator

Muschii scaleni (muschi inspiratori)

- ridica primele doua coaste



cresc diametrul antero – posterior
(mai accentuat decat diametrul transversal
al cutiei toracice)

- determina ascensiunea sternului



miscare inspiratorie a portiunii superioare
a sternului

Muschi inspiratori accesori

sternocleidomastoidieni (SCM)

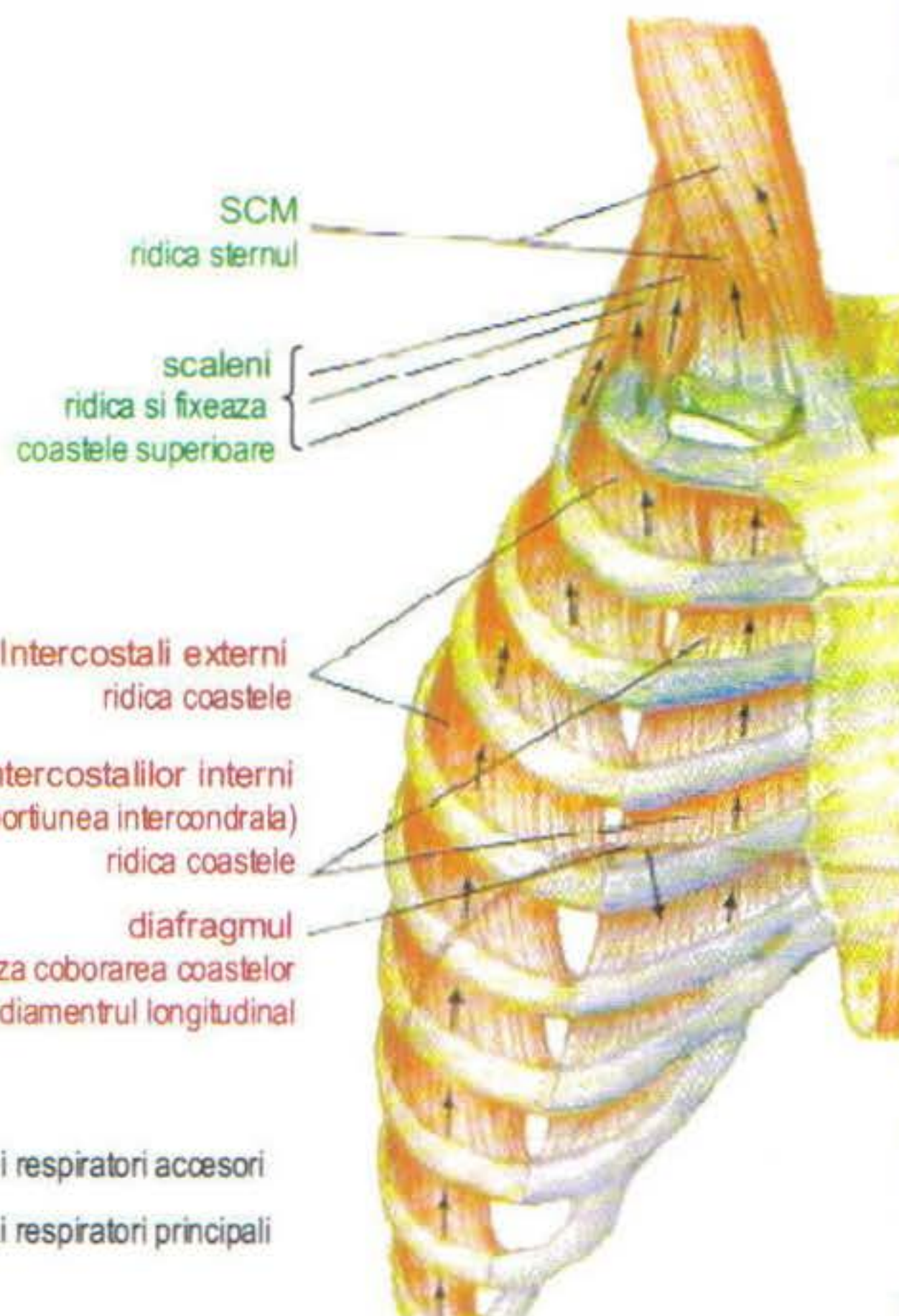
- intervin la sfarsitul inspirului maxim
(incepand cu 70-80% din capacitatea vitala)
- actioneaza prin ridicarea primei coaste si a sternului



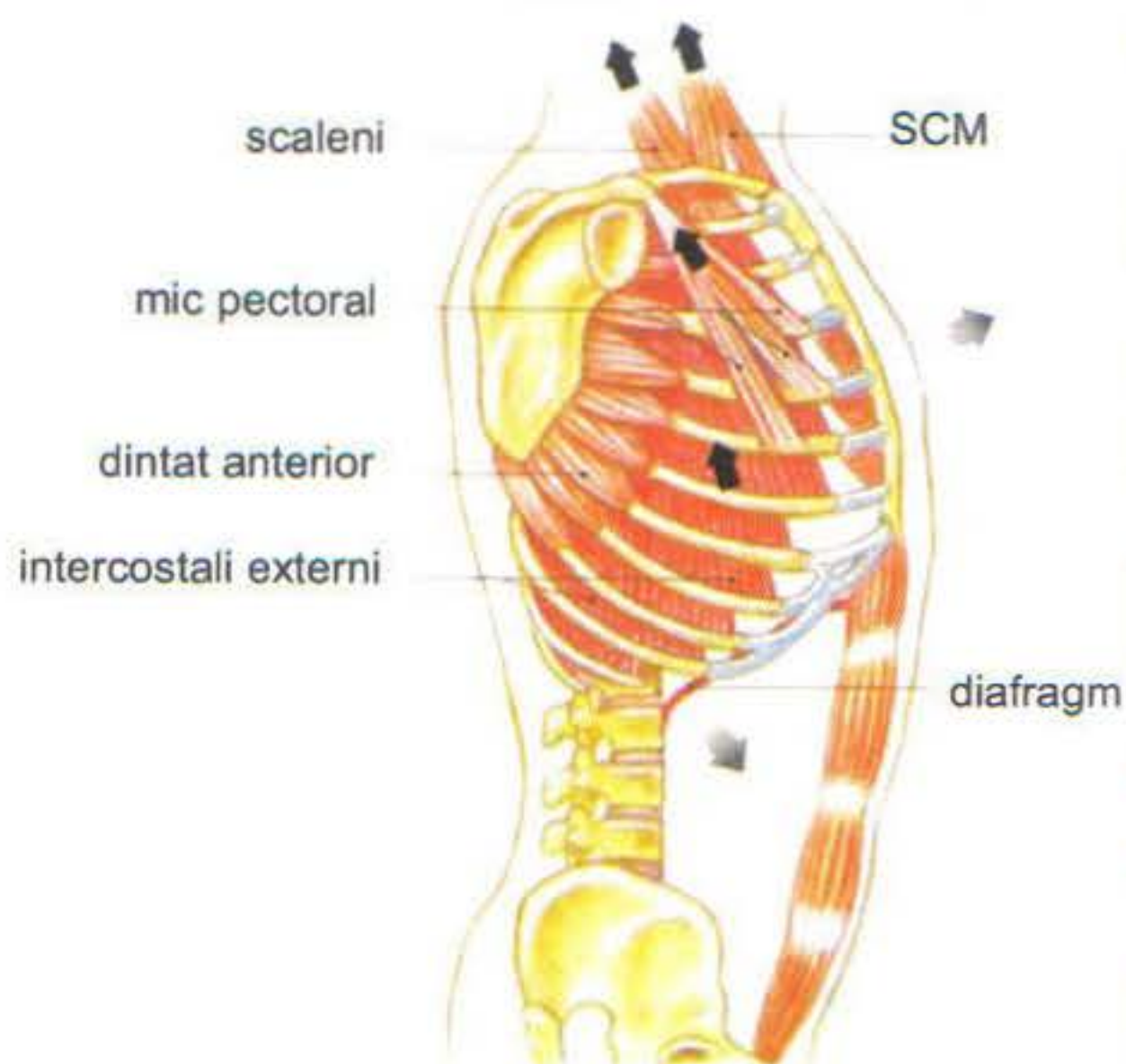
cresc diametrul antero - posterior al cutiei toracice
(in sectiuni inalte de maduva sunt singurii care asigura
ventilatia minima necesara)

trapez
subclavicular
mic pectoral
mare pectoral

rol inspirator
(prin origine si insertie)



— muschi respiratori accesori
— muschi respiratori principali

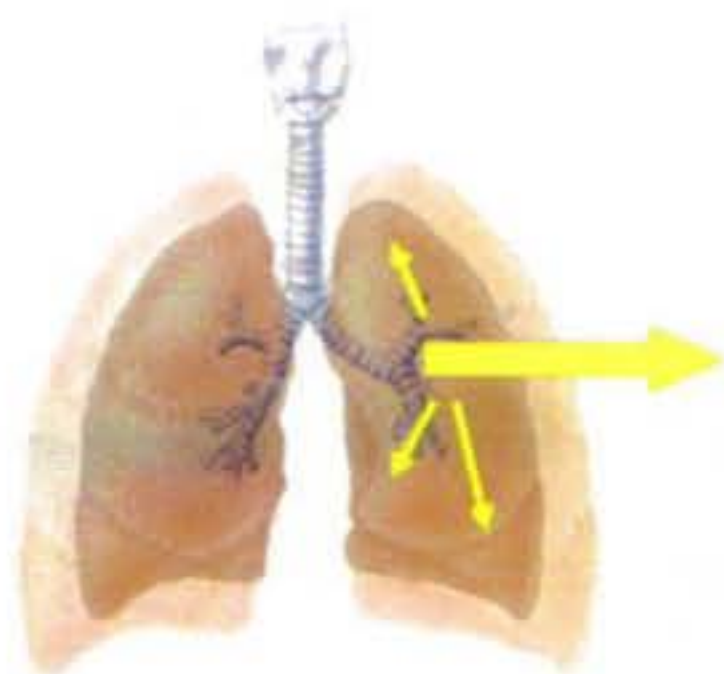


Muschii abdominali

- au insertii solide pe cutia toracica/ pelvis
- rol - in special in expir prin cresterea presiunii abdominale
(presiunea abdominala crescuta poate avea rol in inspir
deoarece determina largirea partii inferioare a cutiei toracice
prin tractiune spre exterior ◀▶ actiune contracara de
actiunea muschilor abdominali care trag coastele
in jos si inainte ⇒ efect expirator)

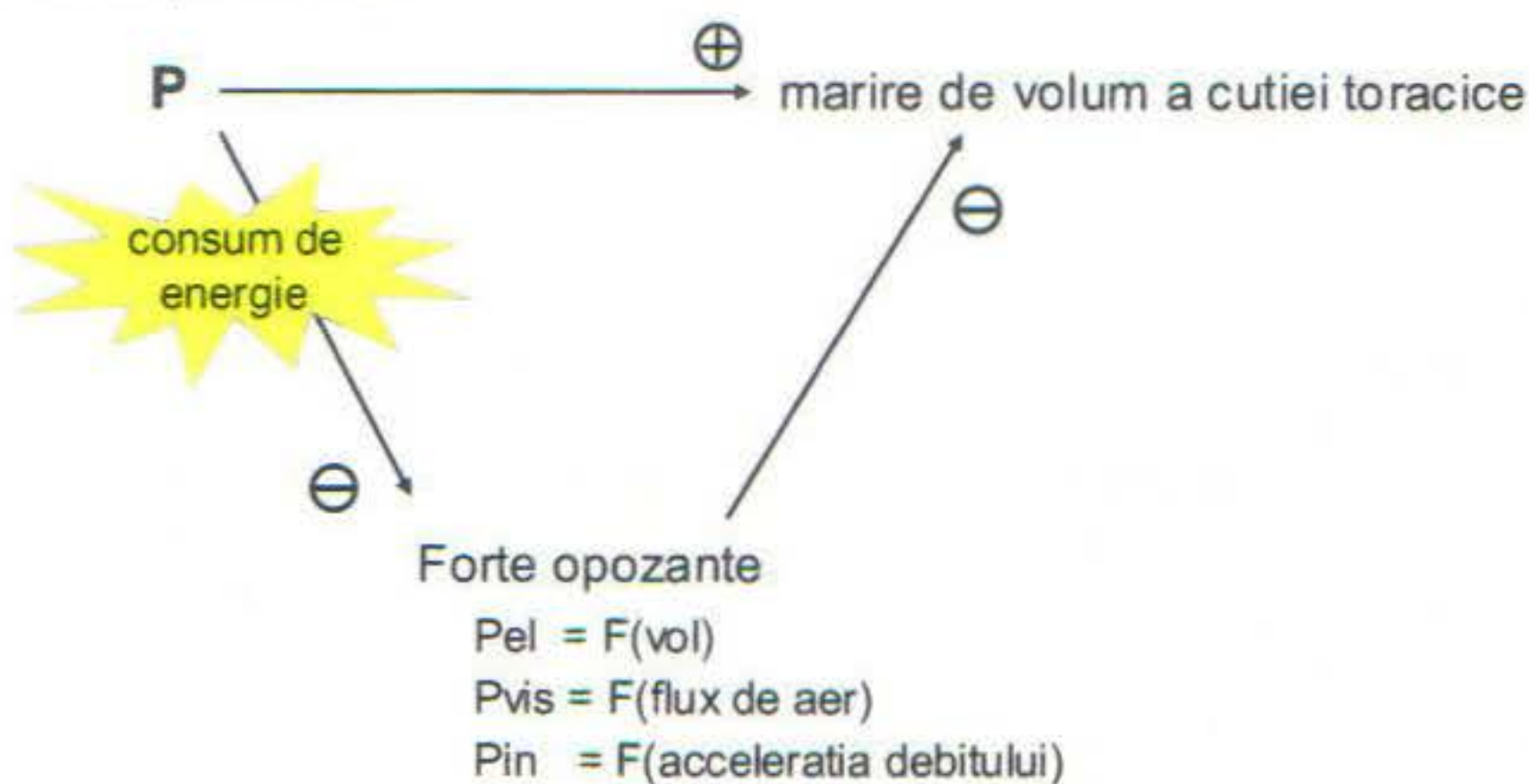


Ecuatia de miscare a sistemului toraco-pulmonar



$$P = P_{el} + P_{vis} + P_{in}$$

P = contractia muschilor inspiratori, forta motrice



Determinarea fortelor ofera date despre:

- calitatile sistemului toraco - pulmonar
- necesarul energetic desfasurarii ventilatiei

Presiunea elastica (P_{el})

- loc de manifestare - suprafata alveolara
- structurile elastice din torace si plaman

$$P_{el} = F(v)$$

dispozitie tridimensionala
↓
deformare tridimensionala

Presiunea viscoasa (P_{vis})

- cauza - rezistenta opusa de componentele sistemului la frecare
 - sediu - componente neelastice din pulmon si torace
 - conductele aeriene (frecare aer / aer si aer / conduct)
- depende de viteza cu care variaza volumul toracei pulmonare (depende de fluxul de aer) (\dot{v})

$$P_{vis} = F(v)$$

Presiunea inertiala (P_{in})

$$P_{in} = F(\ddot{v})$$

- este functie de acceleratia fluxului de aer (\ddot{v})
- intervine in regim de curgere turbulenta
- este neglijabila in ventilatia de repaus

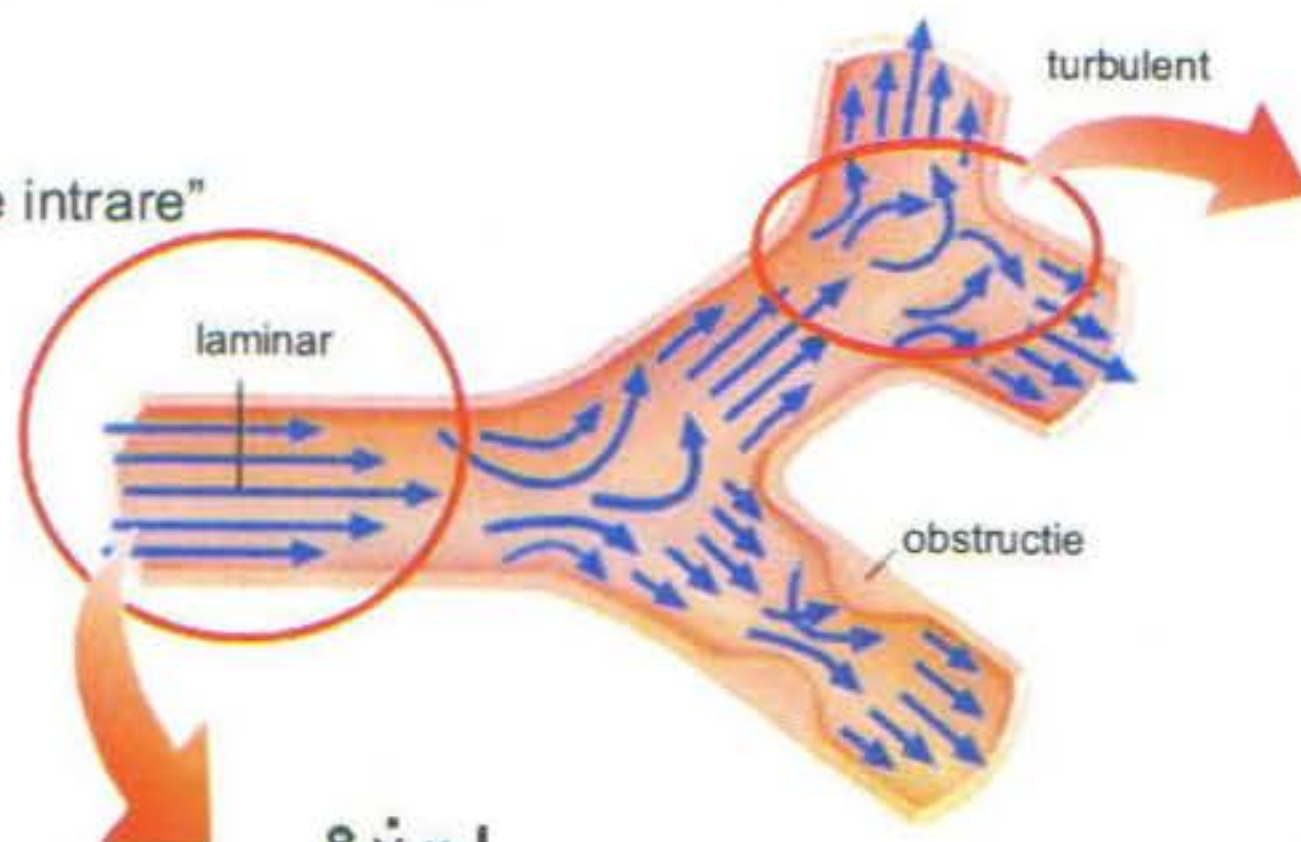
Presiunea aplicata depinde de:

- marimea variatiei de volum
- viteza fluxului
- acceleratia fluxului

$$P = P_{el} + P_{vis} + P_{in} = F(v) + F(v) + F(v)$$

Tipuri de curgere a aerului prin conductele aerifere:

- turbulenta
- laminara
- "in conditii de intrare"



Conditii de aparitie:

- tub larg
- viteza mare
- fluid cu vascrozitate scazuta

Caracteristici:

- deplasarea nu se face in straturi
- vorturi retrograde
- pierderi de energie pentru:
- pentru acelasi debit presiunea necesara este de 4 ori mai mare (30% pentru cinetica moleculelor 70% pentru frecare)

Prezenta:

- ventilatie de repaus - laringe
- ventilatie crescuta - trahee si bronhii mari

r = raza tubului
 η = vascrozitatea fluidului
 l = lungimea tubului
 v = debitul

$$P = \frac{8 \dot{v} \eta l}{\pi r^4}$$

$$R = \frac{8 \eta l}{\pi r^4} \Rightarrow \begin{matrix} r/2 \rightarrow 16 \times P \\ L \times 4 \rightarrow 4 \times P \end{matrix}$$

In ventilatia spontana (de repaus) - fluxul tinde sa devina laminar
- se stabilizeaza daca lungimea este 50 x diametrul conductului

Numarul Reynolds

- raport forte de inertie / forte de viscozitate
- poate aprecia care din cele doua tipuri de curgere are posibilitate mai mare de instalare

$$R = \frac{\rho V d}{\eta}$$

ρ = densitatea
 V = viteza lineara de curgere a moleculelor de aer
 d = diametrul tubului
 η = viscozitatea

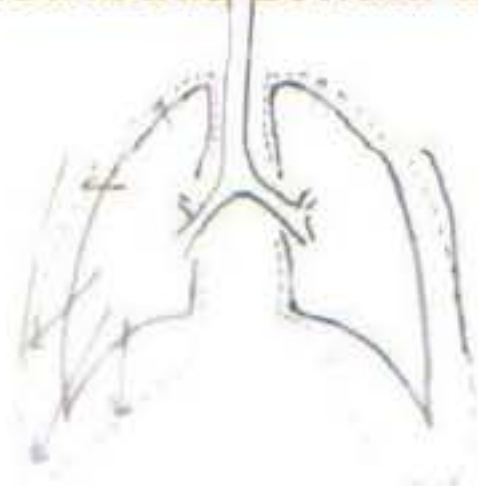


	d (mm)	V		
		0.33 l/sec	3.33 l/sec	10 l/sec
Nas	5	400	4000	12000
Faringe	12	800	8000	24000
Glota	8	1600	16000	48000
Trahee	21	1250	12500	37500
Bronhii	17	910	9100	27300
	1	35	350	1050
Bronhiole	0.4	2	20	60

In conductele mari \dot{V} ventilatie crescuta → curgere turbulenta
 In conducte mici \dot{V} curgerea ramane totdeauna laminara indiferent de ventilatie

Fiziologia si fiziopatologia respiratiei, T exarcu, Ed Med, 1980

Distributia zonala a ventilatiei



Teritorii hipoventilate

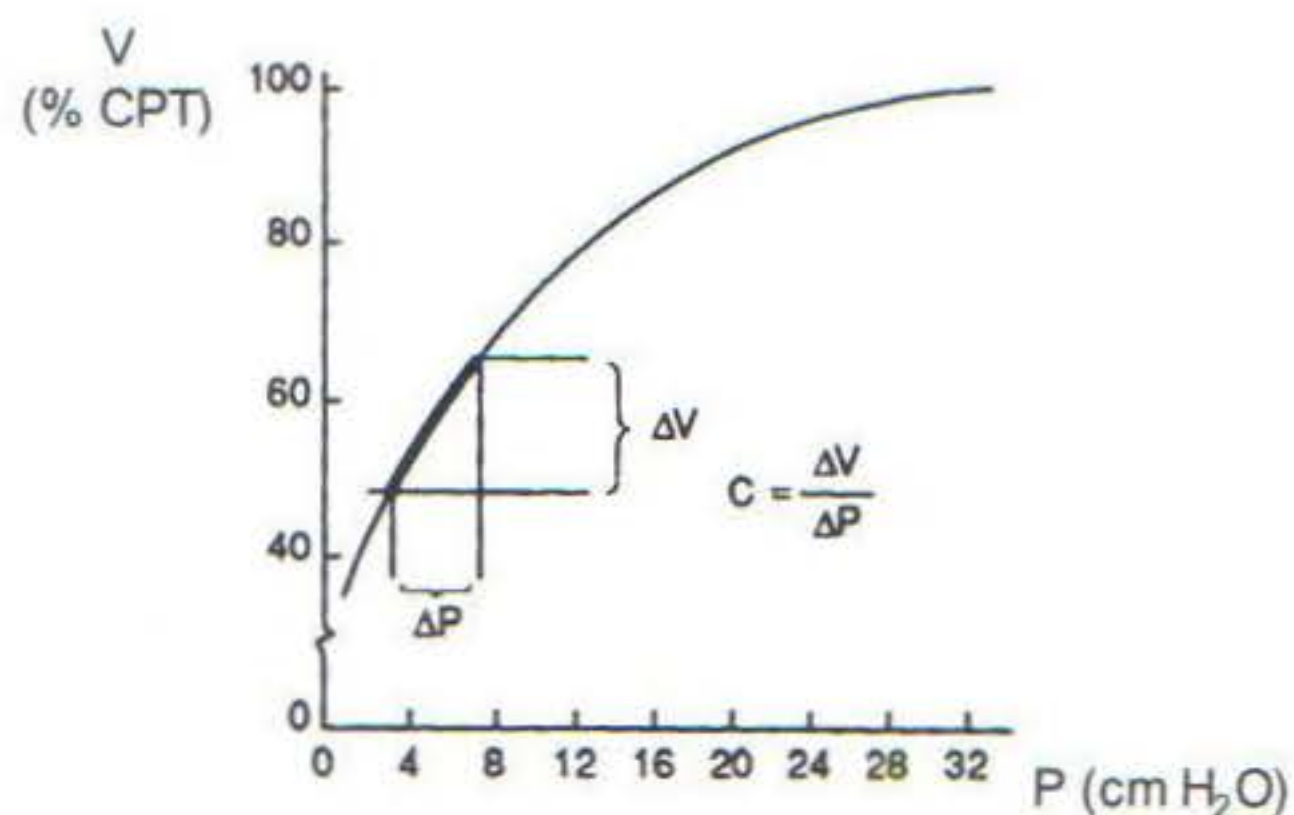
- paravertebral
- paramediastinal
- apical
- regiunea hilului

Teritorii hiperventilate

- corticale
- lobii inferiori

Complianta pulmonara (Mead si Whittemberger, 1953)

$C = \Delta V / \Delta P$ = variatia de presiune (cmH₂O) necesara pt a determina o variatie de volum de 1l

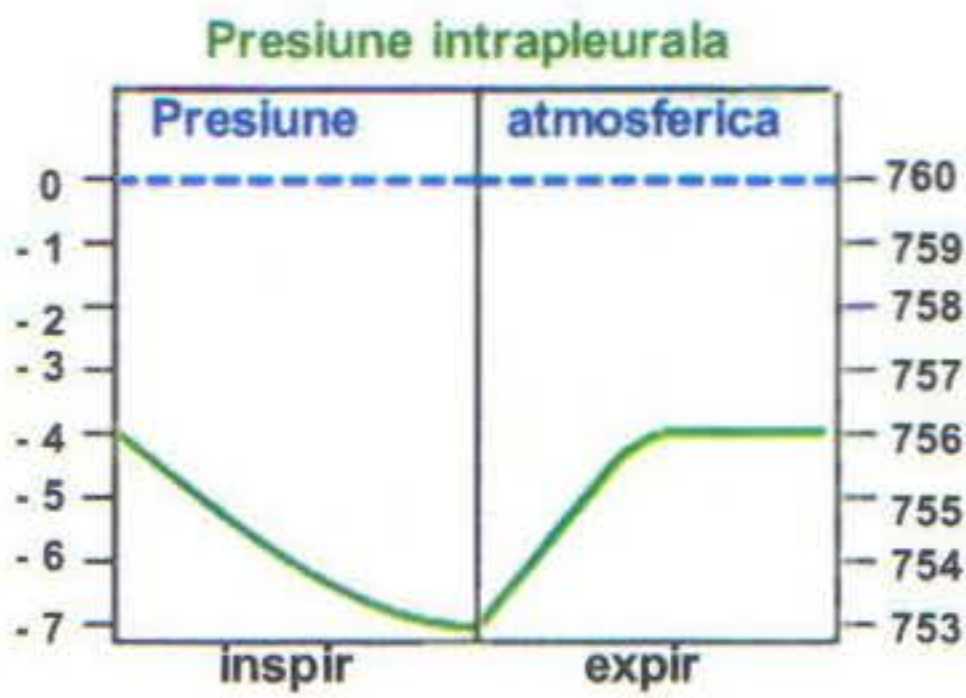


- se determina prin panta curbei in portiunea liniara
- valori: 0,2l/cmH₂O
- complianta
 - mare ⇒ pulmon distensibil
 - mica ⇒ pulmon mai putin distensibil

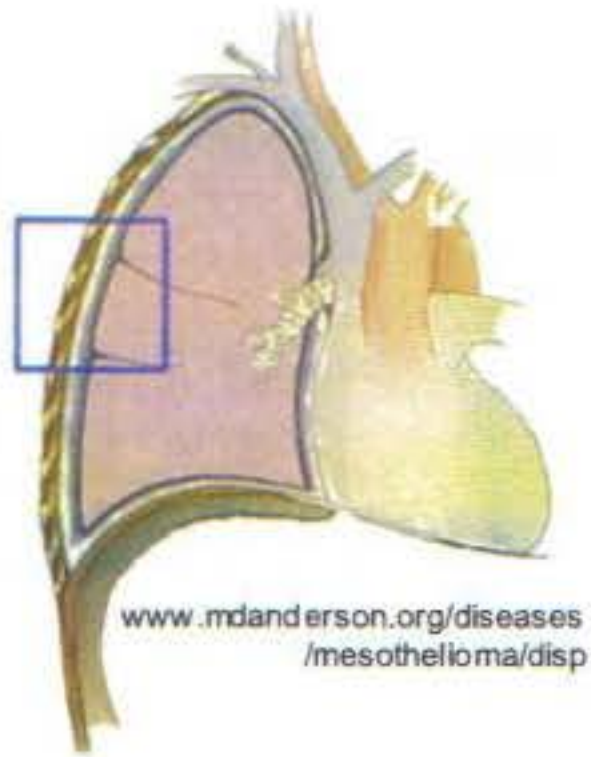
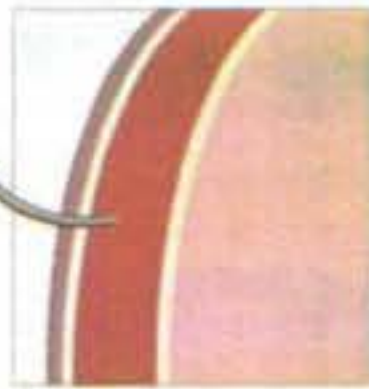
Elastanta (Baylis si Robertson, 1939) = $\Delta P / \Delta V = 5 \text{ cm H}_2\text{O/l}$

Presiune pleurala (Ppl)

- se masoara prin echivalenta cu presiunea esofagiana
- Ppl < Patm variaza in functie de
 - volumele respiratorii
 - locul din plaman unde este masurata (baza - varf)

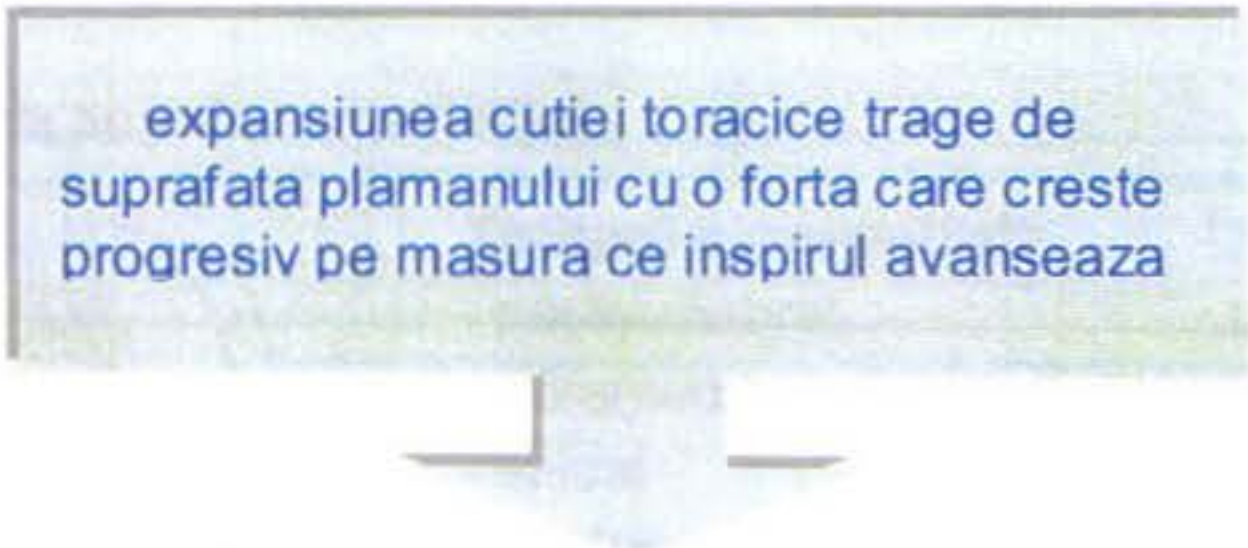


Presiune intrapleurala



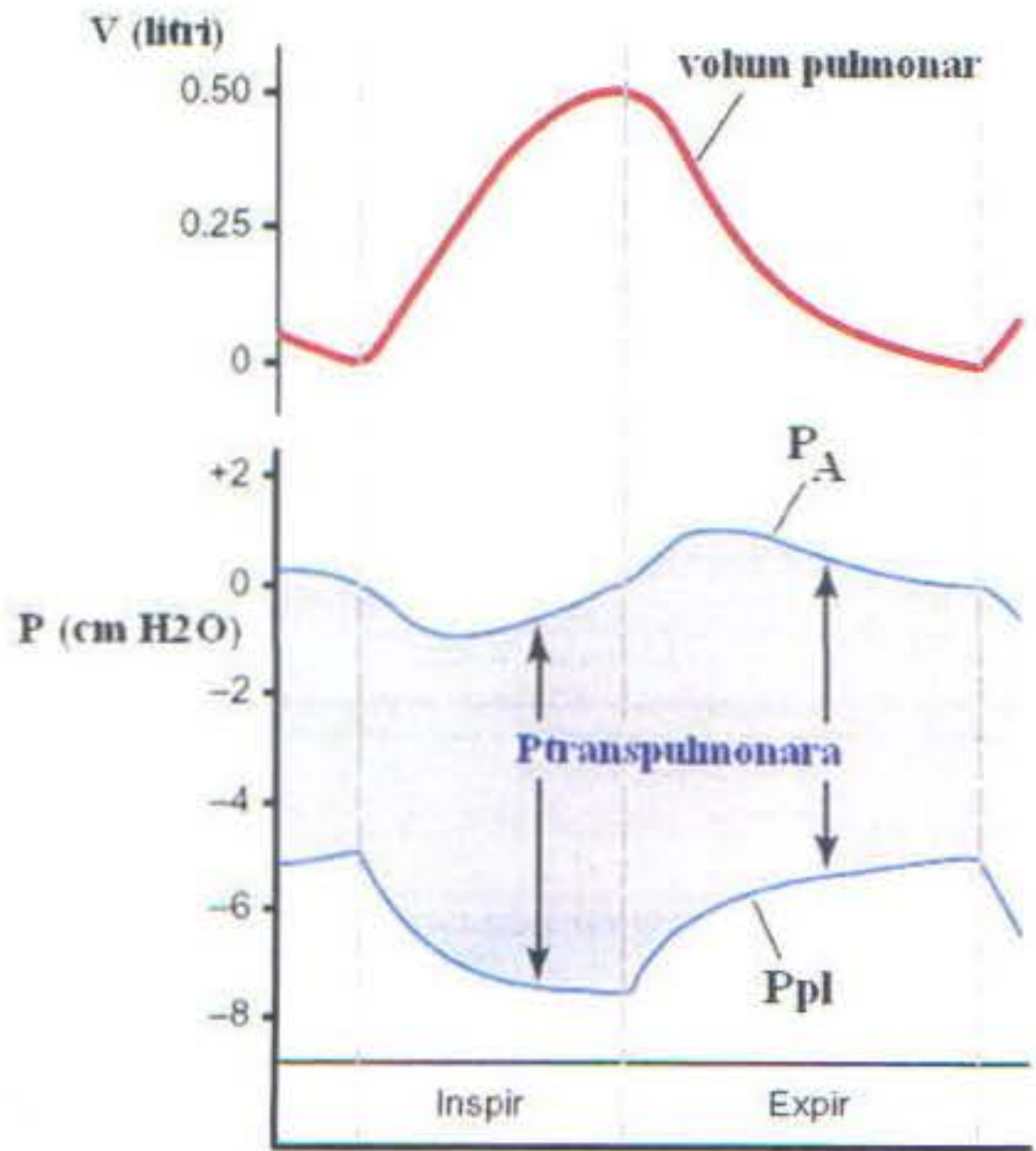
Ppl in timpul miscarilor respiratorii

- Ppl = -5cm H2O la inceputul inspirului
(presiunea este necesara si suficienta pentru a mentine plamanul la volum de repaus)
- inspir normal:



se accentueaza Ppl negativa (- 7,5 cm H2O)

- in expir normal evenimentele se desfasoara in sens invers



Presiune pleurala

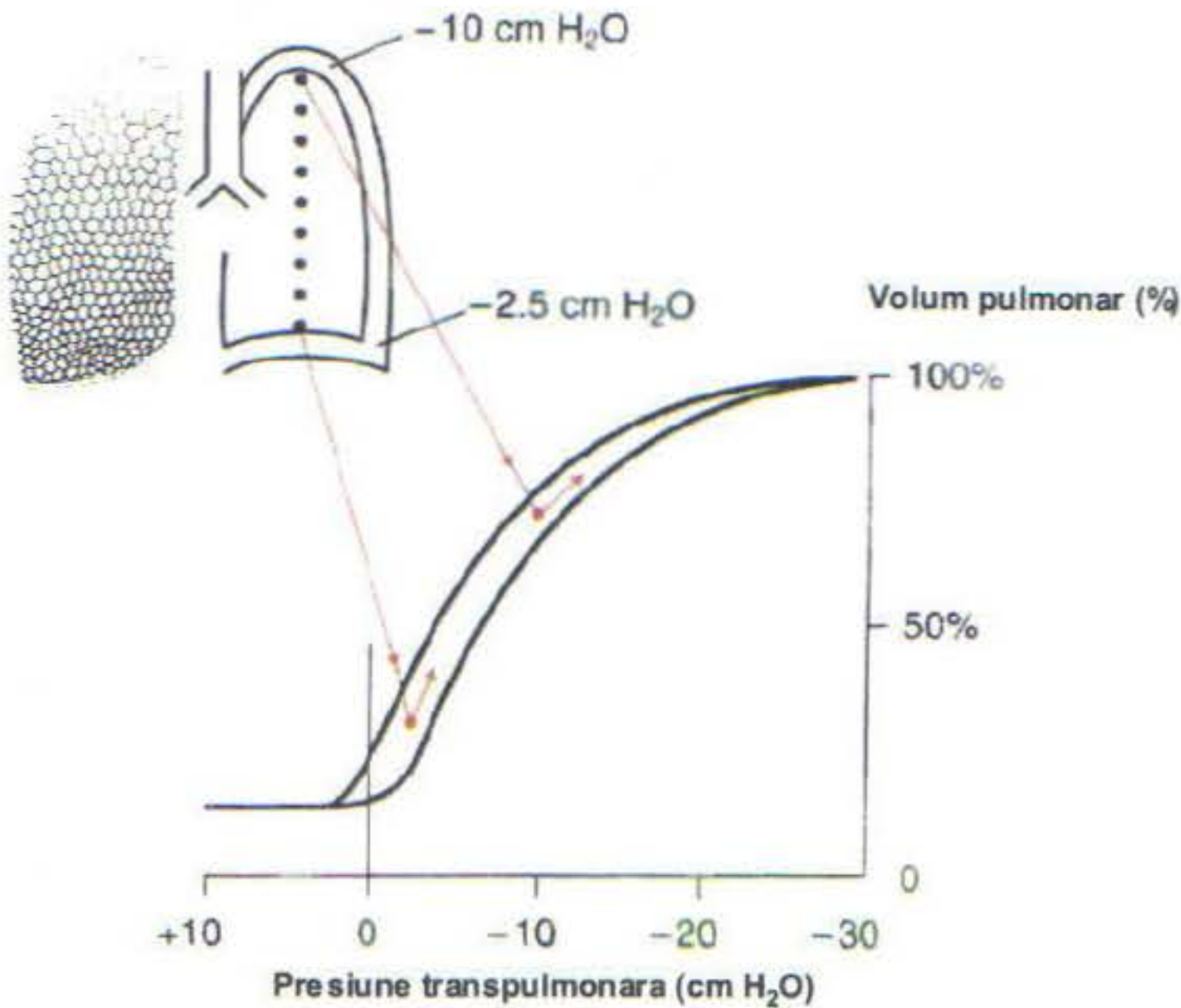
- subiect normal
 - ortostatism
 - CRF
- varf = -10 cm H2O ⇒ alveole expansionate - gravitatie
baze = - 2,5 cm H2O - greutatea plamanilor

In inspir obisnuit

- **depresiunea pleurala** creste cu 5 cm H2O
↓
 - la varf = -15 cm H2O
 - la baze = - 7,5 cmH2O

-distensie diferita a pulmonului

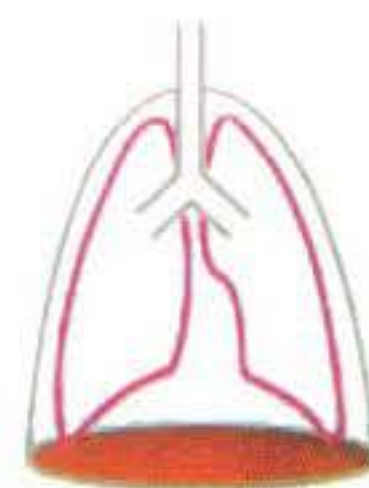
- varf - distensie redusa
(primesc putin aer) –
situare pe portiunea aplatizata a curbei volum / presiune (V / P)
- baze - distensie mare – se primește mult aer (situare pe pozitia verticala a curbei V/P)



CPT = pozitie inspiratorie maxima

Caracteristici:

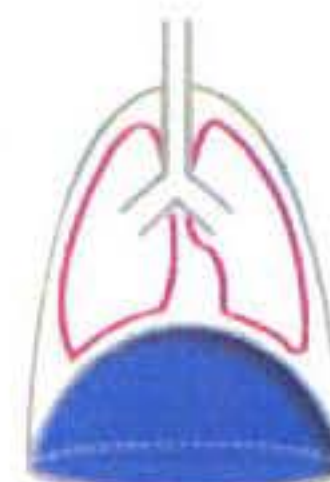
- teritoriile pulmonare: sunt destinse maxim (aproape uniform), independent de gradientul pleural (ΔP intre zonele superioare / inferioare sunt foarte mici)
- se inscrie pe portiunea aplatizata a curbei volum - presiune
- ventilatia se apropie de uniformitate



VR = pozitie expiratorie maxima

Caracteristici:

- ventilatia distribuita invers fata de CRF
 - varf - primeste mult aer (cai aeriene permeabile)
 - baza - primeste aer putin (la VR caile bazale sunt colabate deoarece $P_{pl} > P_{atm} > P_{intra\text{canaliculara}}$)



Varsta: ventilatie mare la varfuri indiferent de volumul pulmonar

Explicatie: inaintarea in varsta \Rightarrow recul elastic scazut (caile aeriene din teritoriile inferioare sunt inchise la un volum mai mare decat la tineri)

Pozitia - diferente intre zonele situate superior / inferior;

Presiunea de inchidere a cailor aerifere:

- bronhiiolele fara cartilagiu colabeaza daca $P_{tm} <$ valoarea critica (0/-2cm H₂O)
- procesul de inchidere - are loc in zonele declive (sediu: la nivelul conductelor cu diametrul $< 1\text{mm}$)
- la plamanul normal numarul conductelor care se inchid creste spre VR
- conductele se pot inchide si la un volum de aer $> VR$ (spre CRF)
(la persoanele in varsta si in procesele inflamatorii cand surfactantul se reduce)

Valori: se exprima in %CV (variaza individual si cu varsta:

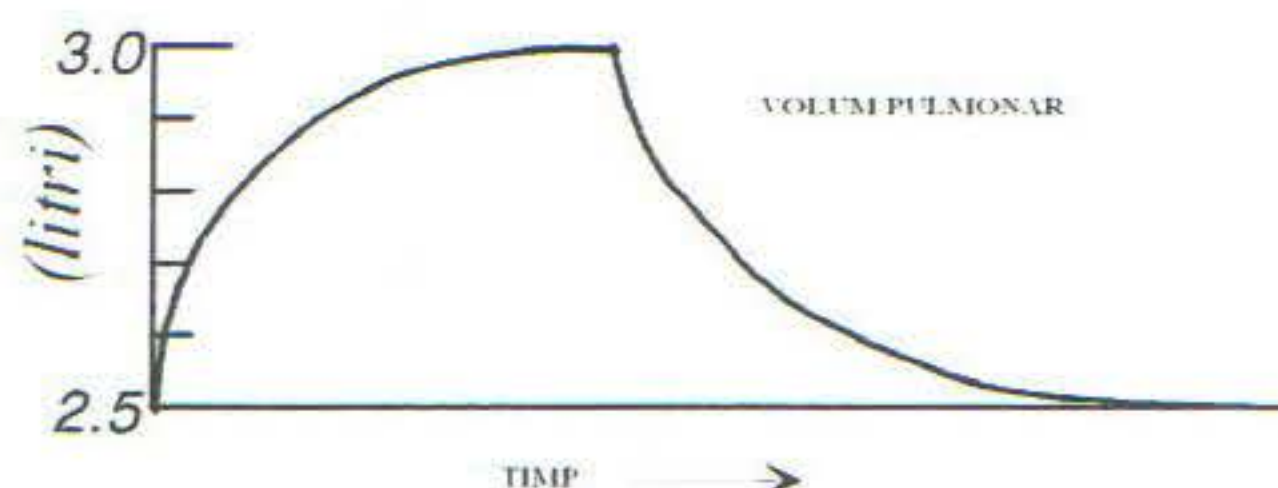
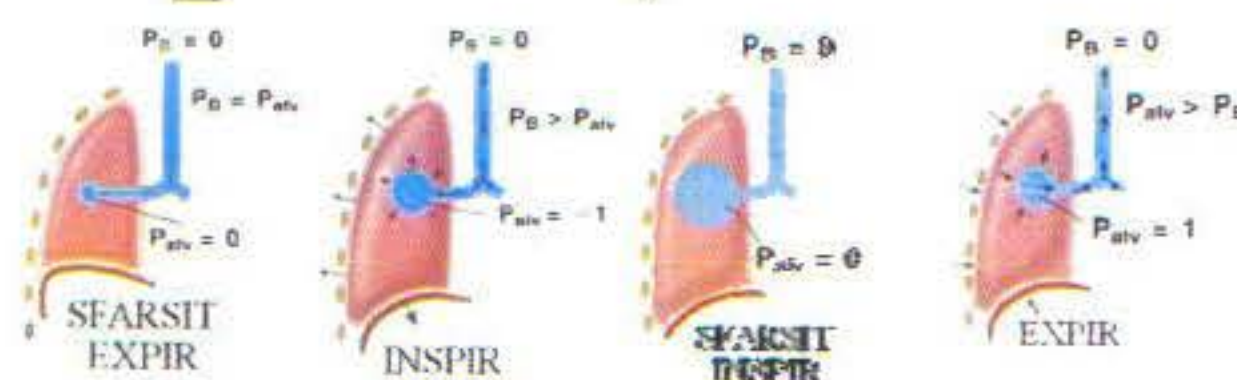
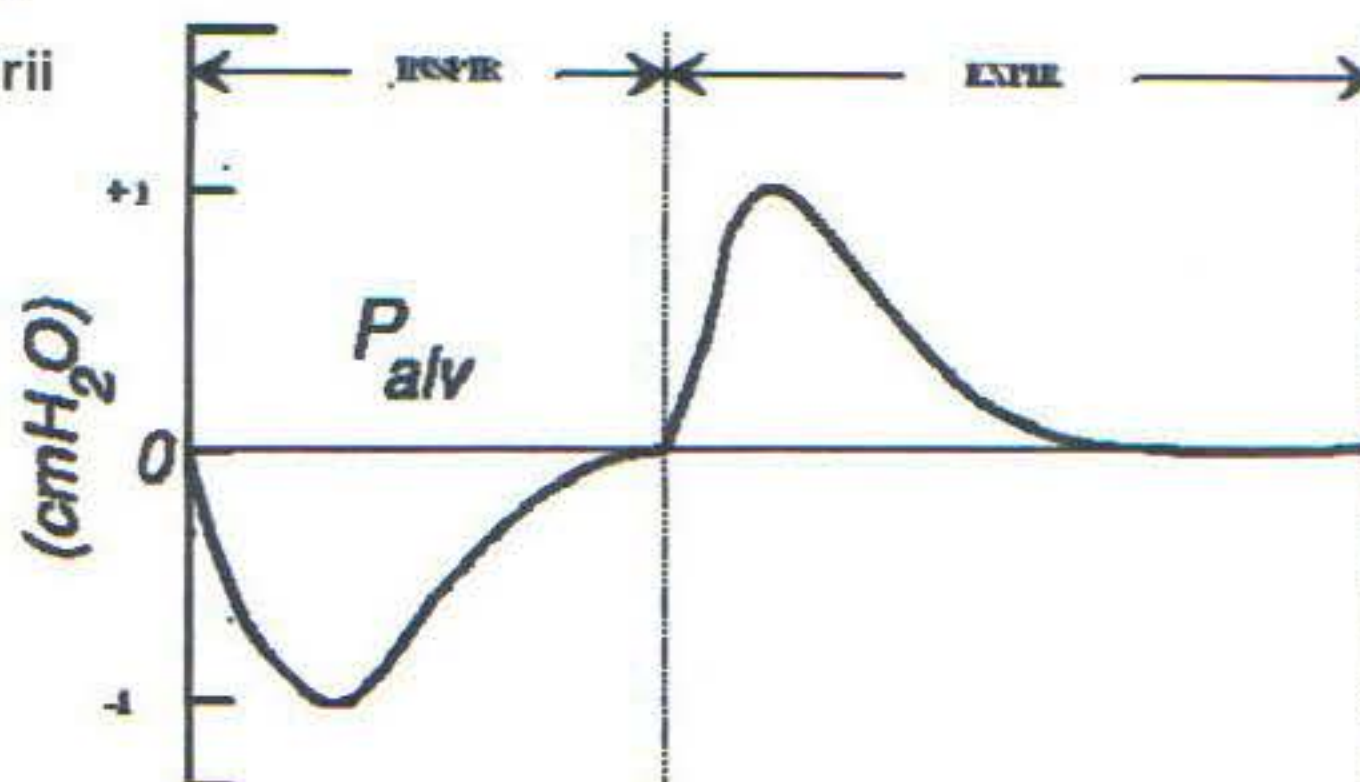
- 10% CV copii/adulti tineri
- 20% CV la grupa 40-50 ani

Presiunea alveolara (P_A) in timpul miscarilor respiratorii

- in inspir normal: P_A scade cu 1cm H₂O
(presiunea este suficienta pentru a deplasa 0.5 l aer spre plaman in timpul inspirului)
- cind glota este deschisa si nu exista flux de aer $P_A = P_{atm}$
 \Rightarrow P_{atm} este considerata punct de referinta (0 cmH₂O)
- pentru realizarea inspirului: $P_A < P_{atm}$ (si astfel devine mai negativa deoarece este inferioara fata de 0)
flux de aer in plaman
- in expir normal: P_A creste cu 1cm H₂O
- la sfarsitul inspirului $P_A = P_{atm} \Rightarrow$ flux de aer = 0
- pentru producerea expirului: $P_A > P_{atm}$

Realizare:

- relaxarea musculaturii
- \downarrow
- scade volumul cutiei toracice si plamanului
- \downarrow
- creste P_A
- \downarrow
- flux de aer spre exterior



Ventilatia alveolara

- reimproastare progresiva



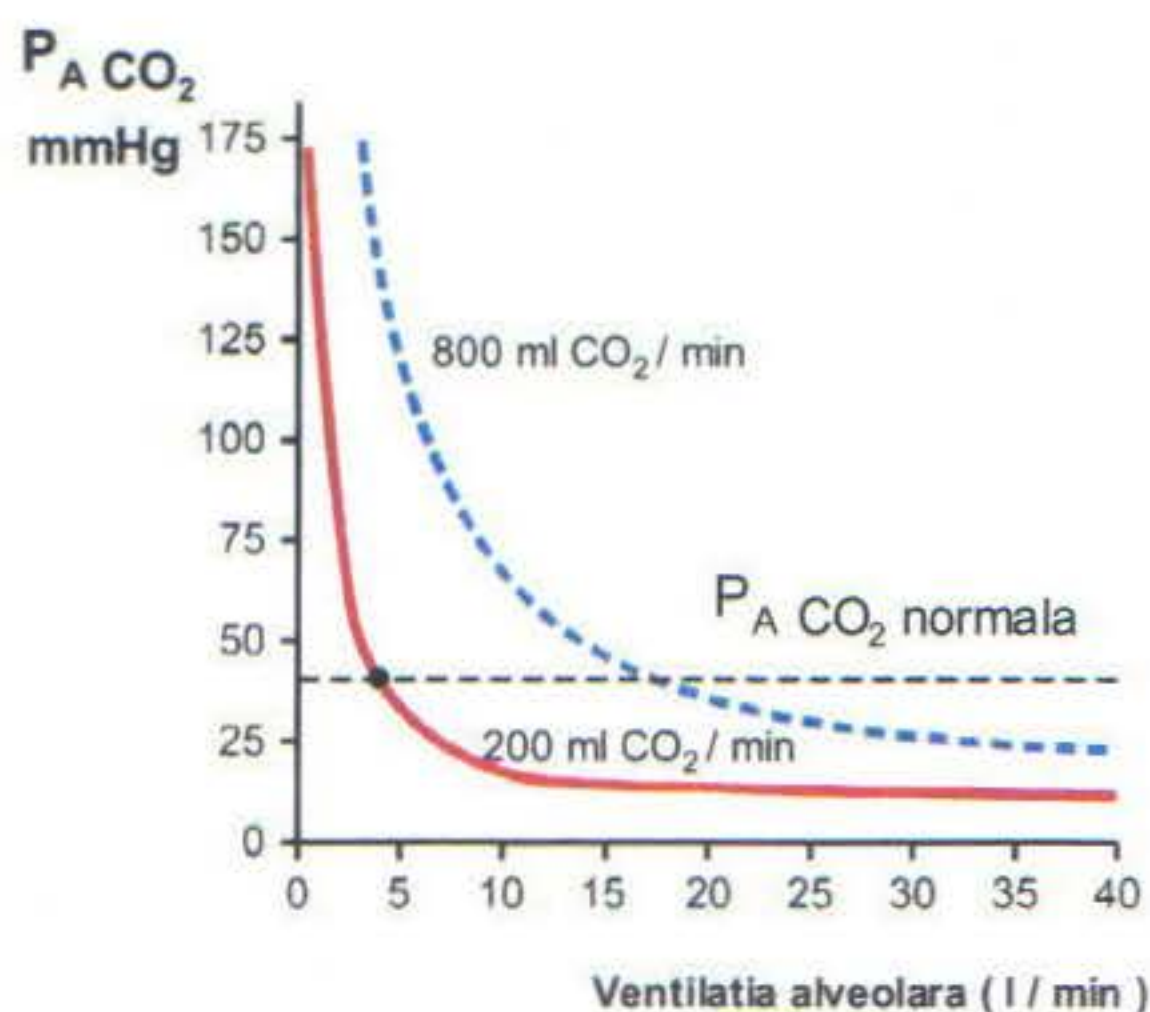
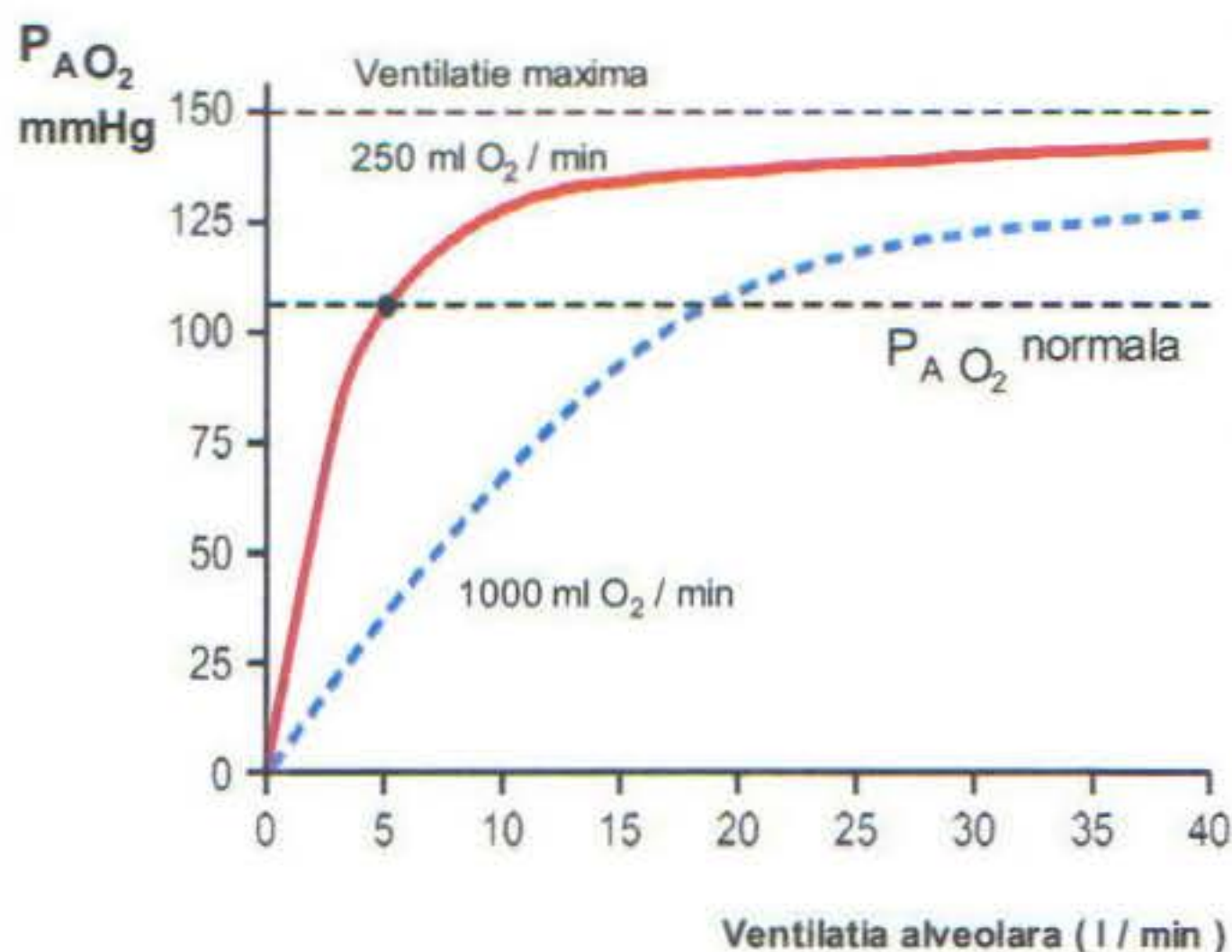
dupa prima respiratie



dupa 8 respiratii



dupa 16 respiratii



Presiunea partiala a O_2 alveolar ($P_{A O_2}$) depinde de

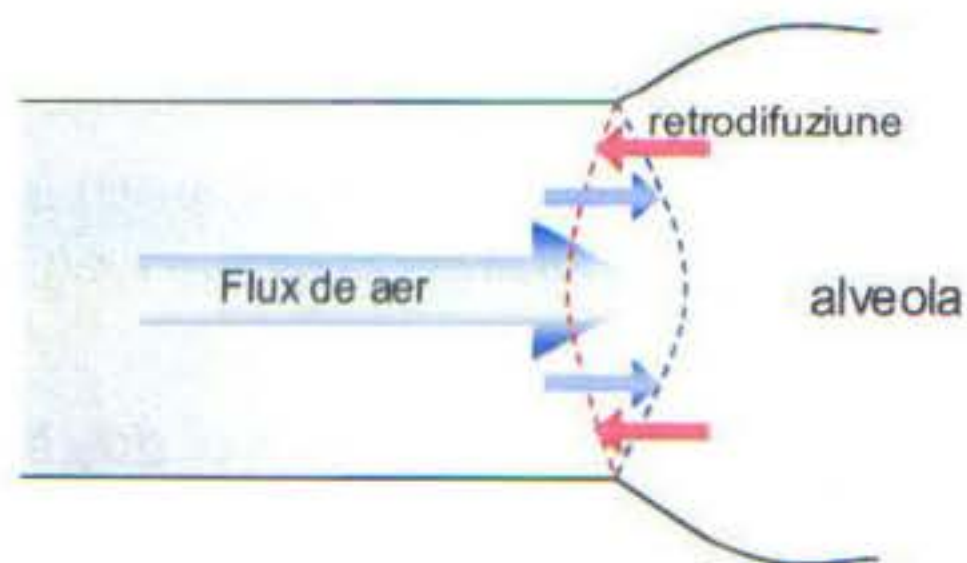
- viteza de absorbtie a O_2 in sange
- viteza de patrundere in alveola prin ventilatia

Guyton Fig 39-3, 39-4

Presiunea partiala a CO_2 alveolar ($P_{A CO_2}$) depinde de

- viteza de trecere a gazului din sange in alveole
- viteza de disparitie din alveole prin ventilatie

Spatiu mort - volumul de aer in care aerul alveolar nu s-a retrodifuzat



- depinde de:

- caracteristici anatomice
- conditii de retrodifuziune in conducte

- rol:

- incalzirea aerului
- umidifiere
- asigura recuperarea a 30% din caldura si apa cedata prin aerul expirat

Ventilatia aveolara fiziologica = ventilatia alveolelor perfuzate

Ventilatia aveolara anatomica (*fractia din ventilatia totala care ajunge la alveole*) =

$v \times (V_T - V_D)$; v = frecventa; V_T = volum curent; V_D = volum spatiu mort

Spatiu mort alveolar = *alveole neperfuzate*

Spatiu mort fiziologic = *Spatiu mort alveolar + Spatiu mort anatomic*

Reglarea nervoasa (reflexa) a ventilatiei

Comanda nervoasa implica 3 componente:

1. structuri care genereaza alternanta ritmica
2. dispozitive de ajustare (frecventa - profunzime) a ventilatiei la necesar
3. dispozitive care modifica ventilatia (pentru alte necesitati decat respiratorii)
(acestea pot fi/sau nu sub control voluntar: tuse, stranut etc.)

Centri respiratori

(centrul nervos - grupare neuronala care asigura activitatea de baza, in lipsa careia functia nu are loc)

sunt formati din mai multe grupe de neuroni, situati bilateral in bulb si punte

se disting 3 grupe principale de neuroni:

- grup respirator ventral (GRV)
- grup respirator dorsal (GRD)
- pneumotaxic
- apneustic (? !)

grup respirator dorsal (GRD)

- in partea dorsala a bulbului
- responsabil de inspir
- rol principal in reglarea ventilatiei
- se intinde pe toata lungimea bulbului
- aproape toti neuronii se gasesc in nucleul tractusului solitar (NTS) la care se alatura alti neuroni din substanta reticulata (SR) cu rol in respiratie
(NTS primeste aferente prin IX, X de la chemoreceptori periferici/ baroreceptori/ receptori pulmonari
⇒ sunt implicati in adaptarea ventilatiei)
- neuronii din GRD descarca potentiale de actiune care asigura ritmul respirator bazal
- acesti neuroni continua sa descarce si dupa intreruperea aferentelor ⇒ **automatism**

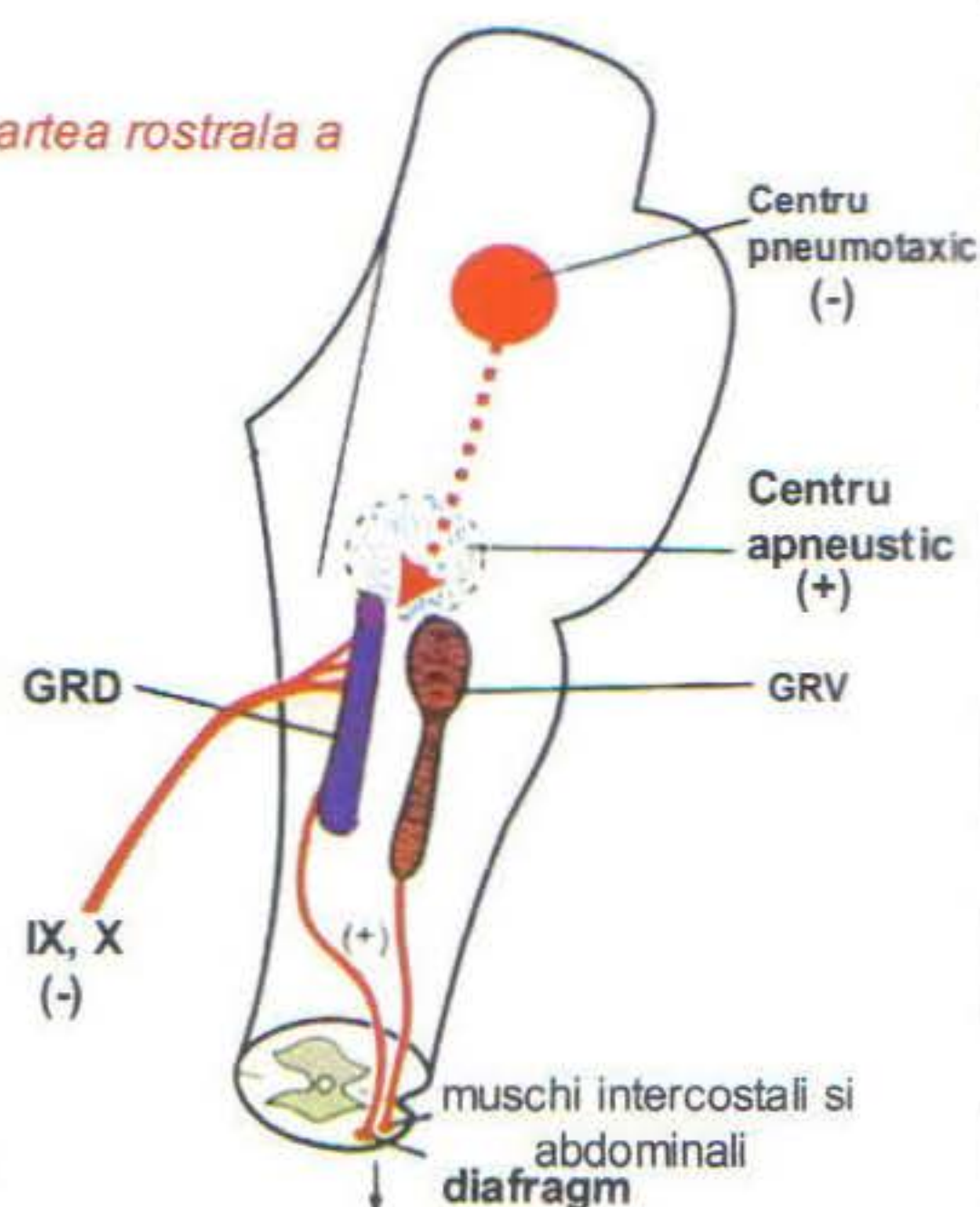
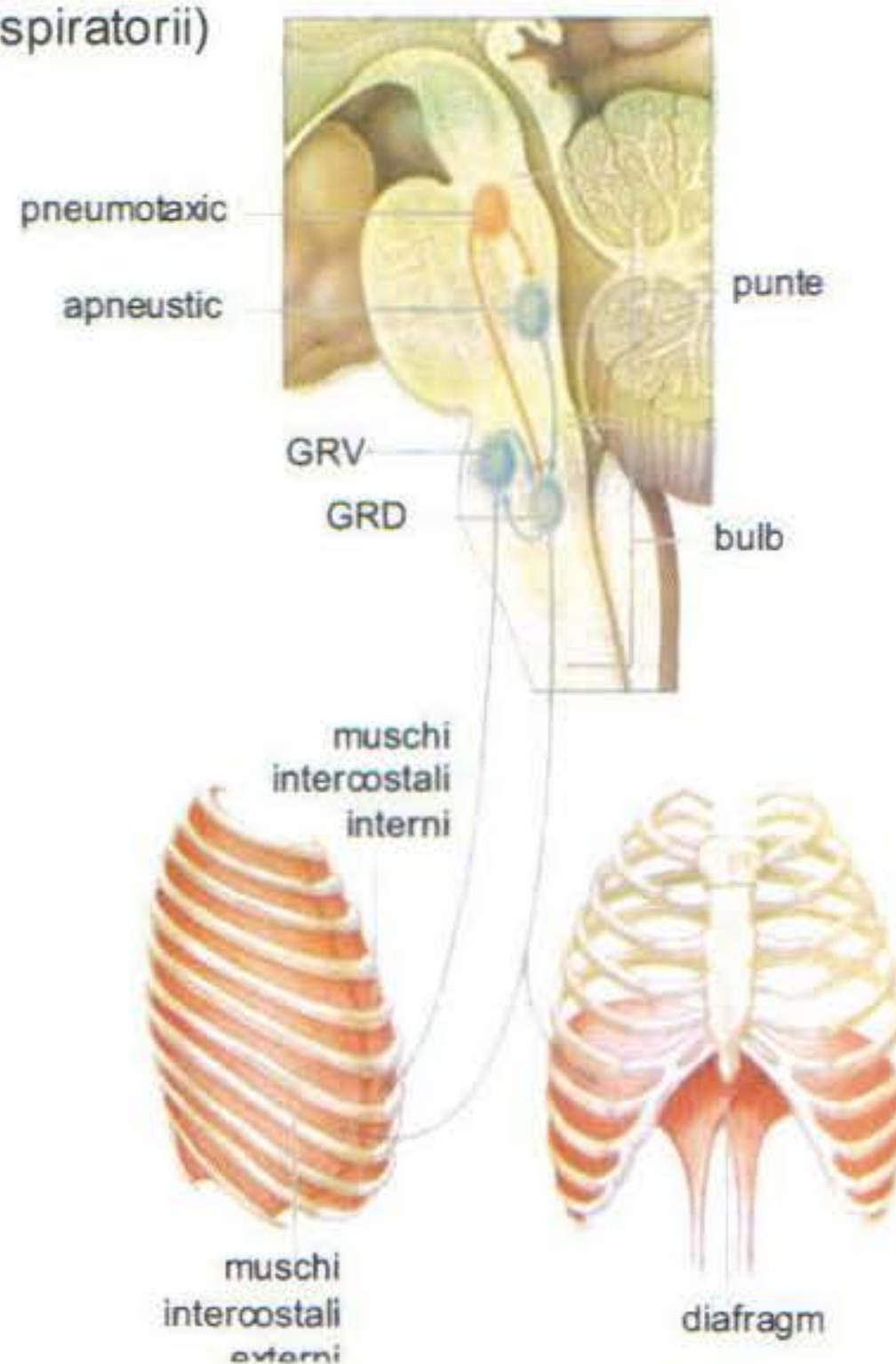
grup respirator ventral (GRV)

- in partea ventro-laterala a bulbului (inainte si infara GRD in partea rostrala a nucleului ambiguu si caudala a nucleului retroambiguu)
- contine neuroni inspiratori / expiratori
- rol in respiratia fortata (neuronii din acest grup sunt inactivi in respiratia calma)
(respiratia de repaus este produsa numai de GRD prin impulsuri transmise in special la diafragm)
- in ventilatia fortata: neuroni GRD ⇒ **aferente spre GRV**

muschi toracici (intercostali, triunghiularul sternului)
muschi abdominali (oblic extern, transvers)
(muschi care ajuta activitatea diafragmului)

pneumotaxic

- partea superioara si dorsala a puntii (in nucleul parabrahial)



Grupul respirator dorsal

1. neuroni care descarca numai la inceputul inspirului

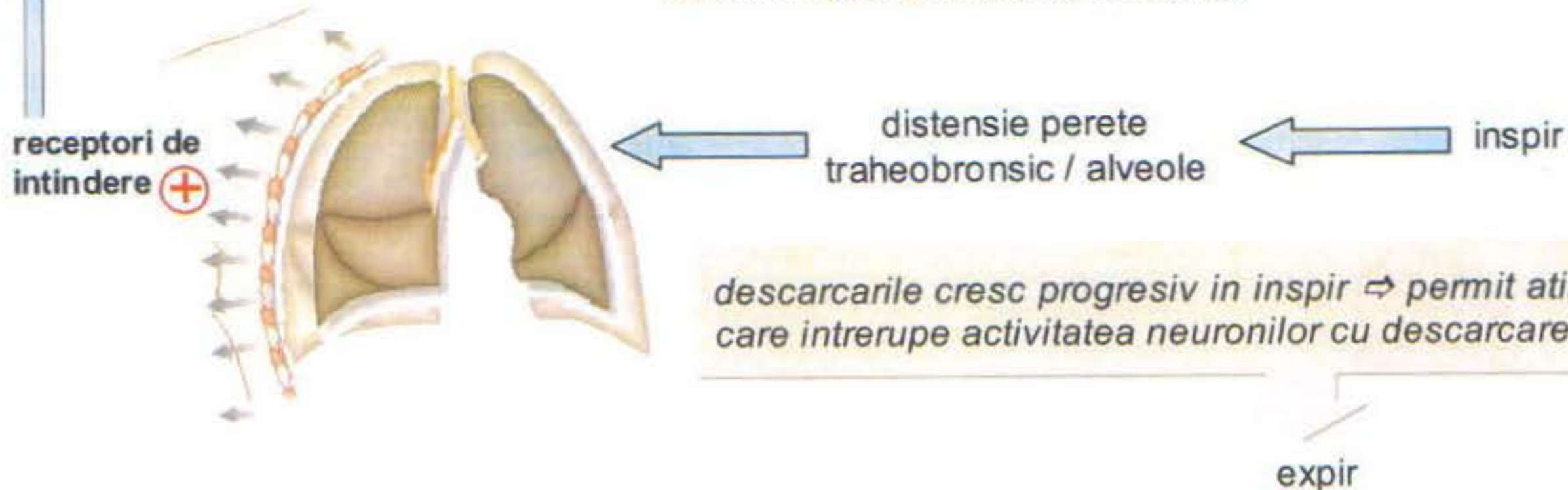
2. neuroni cu frecventa de descarcare care creste progresiv in inspir - in special pentru nervii frenici

permite recrutare progresiva de unitati motorii ale diafragmului

descarcarea frenica scade dar persista la inceputul expirului (activitate postinspiratorie)

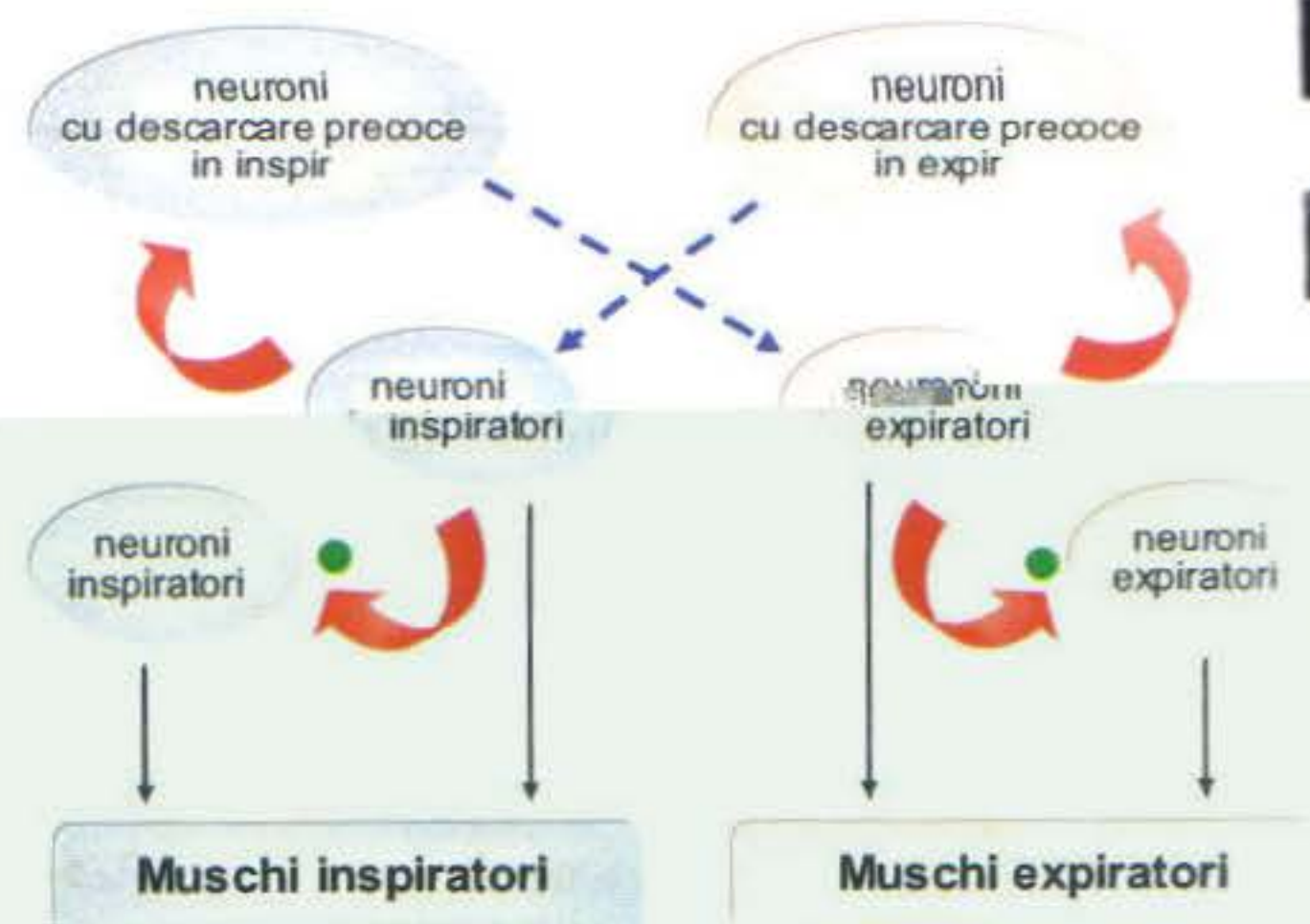
importante: - franeaza expulzia aerului

- amelioreaza schimburile alveolare



Ipoteze functionale

- I. - rol primordial neuronii au neuronii cu descarcare precoce in inspir si expir din GRD si GRV
- descarcarile in acesti neuroni sunt generate de neuronii cu descarcare progresiva din grupul omonim
- neuronii cu descarcare precoce inhiba neuronii heteronimi
- efect recrutare progresiva (de rampa) are loc prin autofacilitare a descarcarilor din neuronii bulbari omonimi (•)



II. particularitati intrinseci ale neuronilor bulbari

- oprire spontana (periodica) a depolarizarii spontane a membranei (se instituie o perioada refractara)
- ritmicitatea ventilatorie este o succesiune de perioade de excitatie si inhibitie membranara a unei populatii de neuroni (in special neuroni inspiratori cu descarcare progresiva din GRD)

Influente nervoase asupra centrilor respiratori bulbari

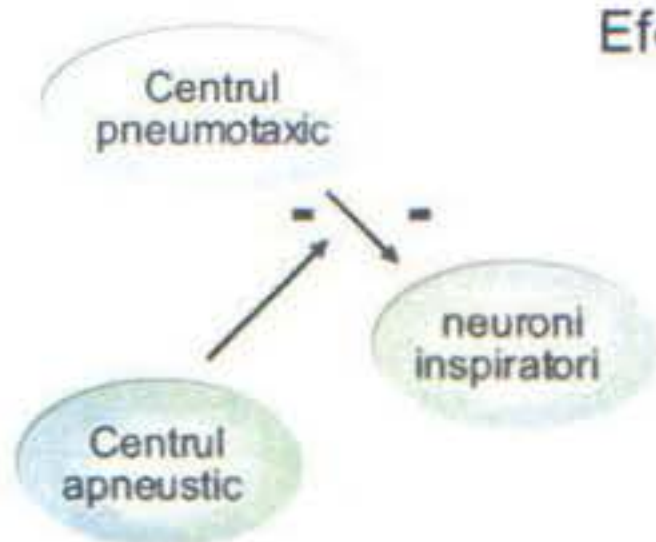
Centri pontini

- influenteza centrii bulbari
- asigura un reglaj precis, astfel incat inspirul/expirul sa se desfasoare armonios
- centrul pneumotaxic inactiveaza neuronii inspiratori => limiteaza durata inspirului

Efect de control a punctului de umplere a pantei inspiratorii cu modificarea timpului de umplere a plamanului:

Exemplu: stimul puternic de la centrii pneumotaxici => inspir scurt (0.5 s)

stimul slab de la centrii pneumotaxici => inspir prelungit ($\geq 5s$)



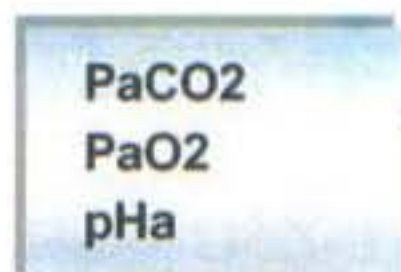
Efectul de inhibitie a centrului pneumotaxic este franat de neuroni din centrul apneustic

In acest sistem :

- centrul pneumotaxic este dominant in raport cu centrul apneustic determinand oprirea inspirului si favorizand producerea expirului
- poate substitui aferentele vagale
- absenta actiunii centrului pneumotaxic produce inspir brusc si prelungit intrerupt de expir scurt (actiunea centrului apneustic devine dominanta)

Reglarea chimica

Chemosensibilitatea



conditii normale variaza in limite foarte stranse

adaptare (modificare adecvata a ventilatiei)

centri respiratori

senzori (chemoreceptori)

$\uparrow PaCO_2$

$\downarrow PaO_2$

$\downarrow pH$

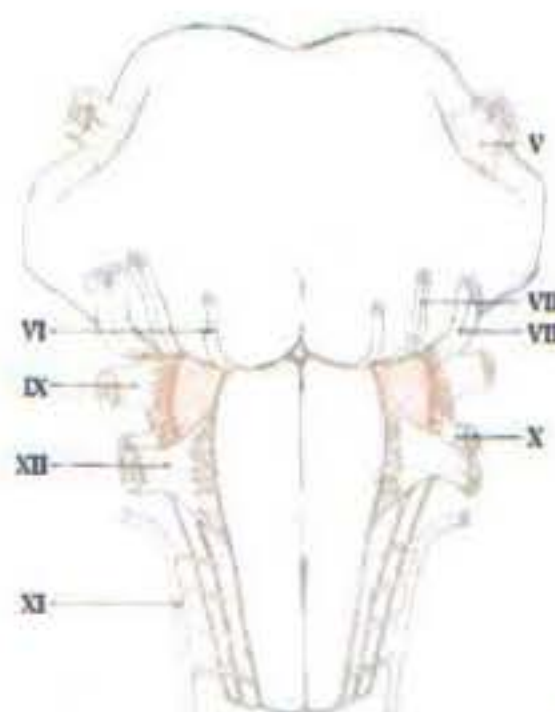
tendinte de variatie

metabolism variabil in functie de circumstante

A. Chemosensibilitate centrala

$\uparrow Pa_{CO_2}$ (in sangele arterial care perfuzeaza trunchiul cerebral)

$\downarrow pH$ → LCR
lichidul interstitial din trunchiul cerebral



neuroni chemosensibili din vecinatatea centrilor respiratori bulbari

Scaderea pH → creste numarul de impulsuri in neuronii inspiratori → hiperventilatie

Cresterea pH → scade numarul de impulsuri in neuronii inspiratori (scade efectul de recrutare) → hipoventilatie

Hipoxia

- fara efect pe structurile chemosensibile centrale
- efect pe vase ⇒ vasodilatatie ⇒ "spalarea" CO_2



hipocapnie tisulara tranzitorie

Efectul CO_2 asupra zonelor chemosensibile centrale

- CO_2 nu stimuleaza direct zonele chemosensibile
- efectul este puternic, indirect, prin H^+ ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{HCO}_3 + \text{H}^+$)
- CO_2 sanguin: efect > H^+ sanguin

Explicatie: bariera hematoencefalica (BHE) \Rightarrow impermeabila la H^+

\Rightarrow permeabila la CO_2

Cresterea P_{CO_2} in sange \Rightarrow cresterea P_{CO_2} in $\begin{cases} \text{LCR} \\ \text{lichidul interstitial bulbar} \end{cases}$



cresterea concentratiei de H^+ eliberati in zonele chemosensibile

Variatiile concentratiei CO_2 are efect asupra centrului respirator - acut - foarte puternic
- cronic - redus

Explicatie:

- efectul CO_2 pe centrul respirator este foarte puternica in primele ore ale cresterii concentratiei sale
- efectul scade progresiv (dupa 1-2 zile ajunge la 1/5 din valoarea initiala)

Cauza:

- activitatea rinichiului \Rightarrow scaderea concentratiei de H^+ in plasma
- cresterea $[\text{HCO}_3] \Rightarrow + \text{H}^+$ (sange, LCR)



scade concentratia H^+

($\text{HCO}_3 \Rightarrow$ difuzie spre zonele chemosensibile)



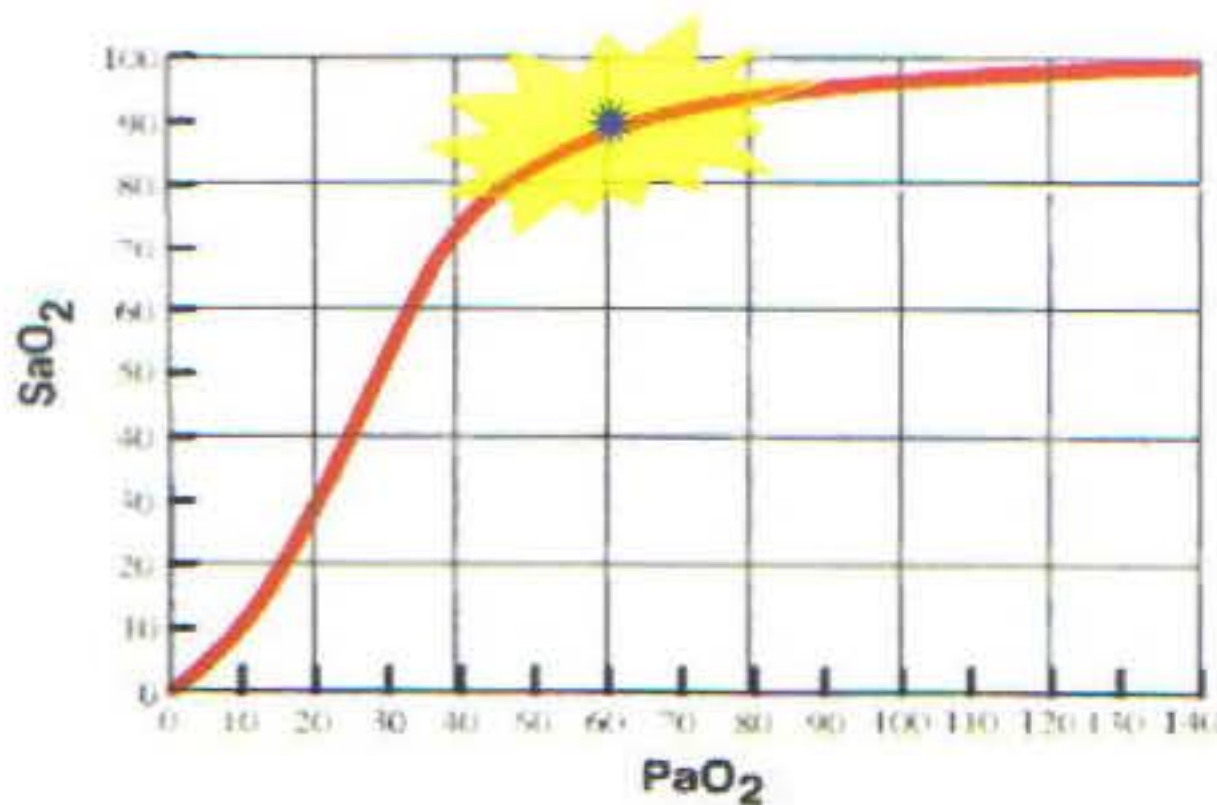
scade concentratia H^+ din jurul neuronilor respiratori

B. Chemosensibilitate periferica

nu intervine in reglarea ventilatiei in conditii normale

Chemoreceptorii periferici

sensibili numai la $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$



Scade PO_2 in aer inspirat
(afectiuni respiratorii)

Saturatie $\approx 90\%$ pana la $\approx 60 \text{ mmHg}$

Saturatie scazuta daca $\text{PO}_2 < 60\%$

Chemoreceptorii periferici \Rightarrow sunt sensibili la PaO_2 NU la concentratia totala a O_2 in sange

Exemple:

1. $\text{PaO}_2 = \text{constanta}$

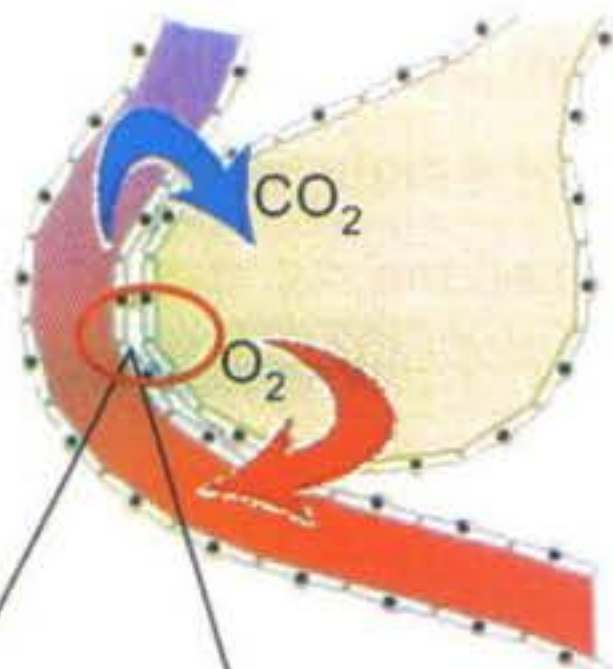
concentratie de O_2 scazuta (scade cantitatea fixata pe Hb: anemie, intoxicatie cu CO)

Efect: chemoreceptorii nu sunt stimulati \Rightarrow ventilatia nu se modifica

2. Hemoragii: scade O_2 dizolvat \Rightarrow hiperventilatie

scade O_2 legat de Hb

2. hematoza pulmonara – arterializare: conversia sangelui venos in sange arterial in timpul trecerii prin plamani (O₂ - absorbit si CO₂ - eliminat)



Difuziunea gazelor respiratorii prin membrana alveolo - capilara depinde de:

- integritatea membranei alveolo-capilare
- presiunile partiale a O₂ si CO₂
- proprietatile fizico-chimice O₂/CO₂
- particularitatile circulatiei pulmonare

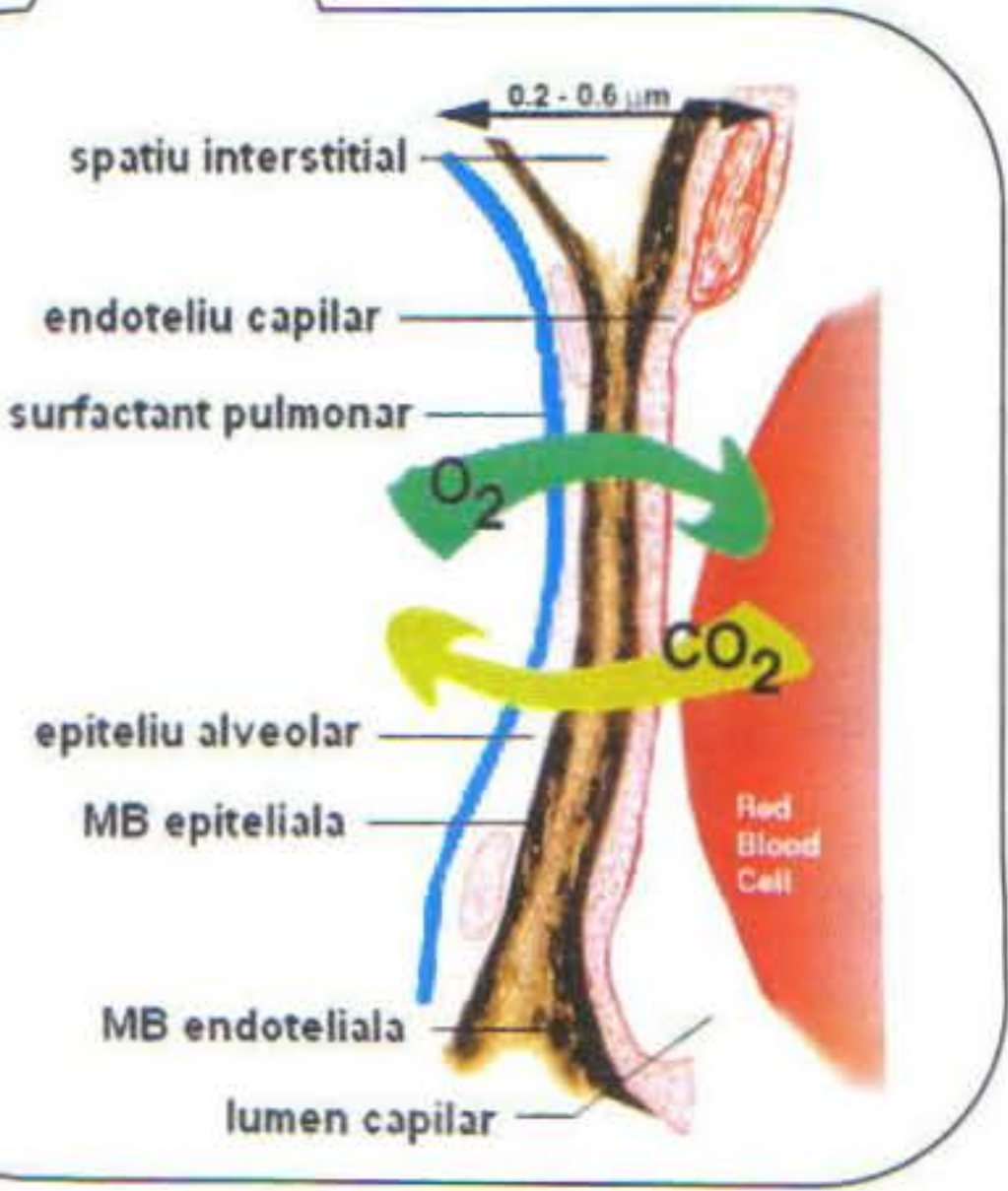
Presiunile partiale (aproximative) ale gazelor respiratorii

		N	O ₂	CO ₂	H ₂ O
Aer atmosferic	Pp (mmHg)	597	159	0.3	3.7
	Concentratie (%)	78.62	20.84	0.04	0.5
Aer alveolar	Pp (mmHg)	569	104	40	47
	Concentratie (%)	74.9	13.6	5.3	6.2
Aer expirat	Pp (mmHg)	566	120	27	47
	Concentratie (%)	74.4	15.7	3.6	6.2

$$Pp = \text{presiune partiala} = \frac{(760 - P \text{ vapori } H_2O) \times C}{100}$$

C = concentratia gazului

PH₂O = presiunea partiala a vaporilor de apa



Proprietatile fizico-chimice O₂ / CO₂

1. Coeficient de absorbtie a gazului

- cantitatea de gaz ce poate fi absorbita de 1 ml de lichid (la presiune si temperatura standard)
- scade daca in apa sunt dizolvate si alte substante
- valori: O₂ = 0,0490,024

$$CO_2 = \frac{1,71}{\text{apa (0°C)}} \dots\dots\dots \frac{0,51}{\text{plasma (37°C)}}$$

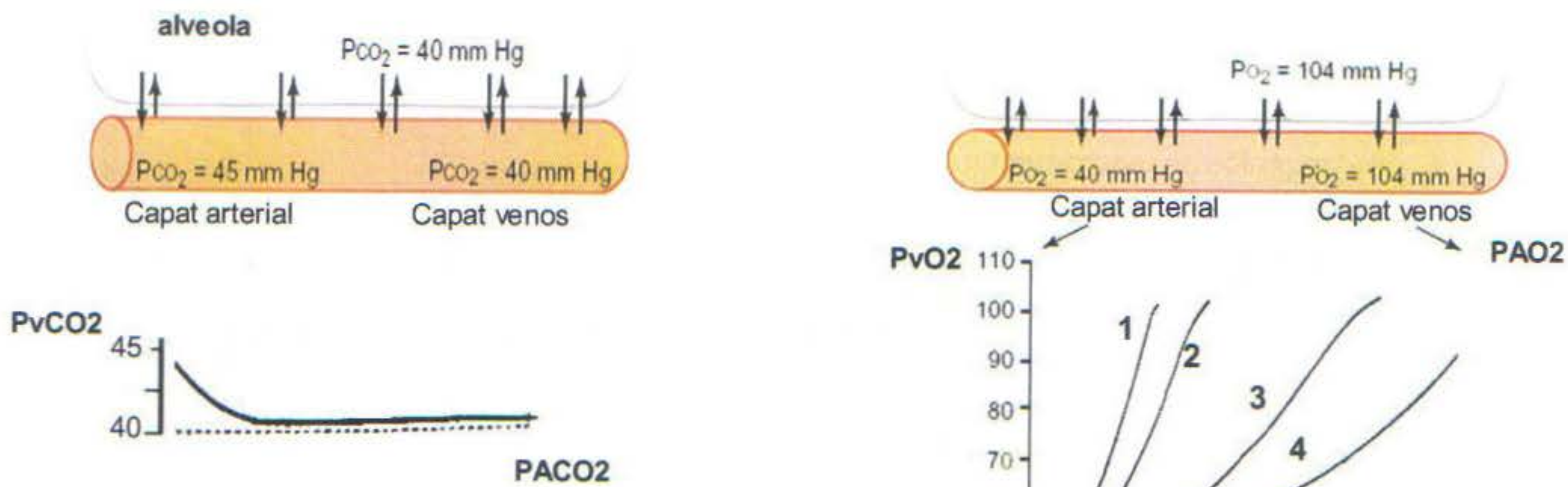
2. Coeficient de difuziune = numarul de cm³ de gaz care difuzeaza pe minut, la presiunea de 1 atmosfera, pe distanta de 0.001 mm si suprafata de 1 cm²

- variaza cu - tipul de tesut
 - temperatura (creste cu 1% pentru fiecare °C)
- pentru CO₂ este de 30 de ori mai mare decat pentru O₂
- viteza de difuzie este
 - direct proportionala cu coeficientul de absorbtie
 - invers proportionala cu greutatea moleculara

3. Coeficient de solubilitate

- legea Henry: concentratia unui gaz intr-un lichid este direct proportionala cu presiunea partiala a gazului
- este mai mare pentru CO₂ decat pentru O₂

Transferul alveolo-capilar de gaze respiratorii



- pe masura ce moleculele de CO_2 trec din sange spre alveola conform gradientului presional dintre cele doua medii:
- concentratia si presiunea partiala a CO_2 se reduc
- diferenta alveolo-capilara scade
- viteza de trecere a moleculelor scade progresiv
- transferul moleculelor de CO_2 se face rapid la inceputul perioadei de contact dintre cele doua fluide

- curbele 1, 2, 3 = hematoza in stare de normoxie
Echilibrarea P_{vO_2} cu P_{aO_2} se realizeaza in prima treime a timpului de contact dintre cele doua fluide
- curbele 5, 6 = hematoza in stare de hipoxie
Echilibrarea P_{vO_2} cu P_{aO_2} se realizeaza intr-o portiune a capilarului cu atat mai distala cu cat capacitatea de difuziune a O_2 este mai scazuta

Desfasurarea rapida a schimburilor respiratorii permite o buna oxigenare a sangelui chiar daca scade timpul de contact intre cele doua fluide (efort fizic)

3. Transport sanguin de gaze respiratorii

A. Transportul O_2

- forme de transport – dizolvat: plasma / faza lichida a eritrocitului
- combinat cu hemoglobina (Hb)

a. forma solubila (PaO_2) – dependenta de PAO_2 [$PaO_2 = PA - (PCO_2 + PH_2O)$]

Exemple: la $38^\circ C$ – 95 mmHg – 0,29 volume – 100 ml sange

O_2 pur - 1 atm $\approx PAO_2 = 673 \Rightarrow$ 2 volume/100 ml, etc

O_2 hiperbar este toxic \Rightarrow formare de radicali liberi, etc

- $PaO_2 < PAO_2$; diferenta creste cu varsta
- solubilitatea creste cu scaderea temperaturii
(la $29^\circ C \Rightarrow$ 3,29 volume: importanta in starile hipometabolice \Rightarrow hibernare, hipotermie)

b. forma combinata - 95% din totalul O_2 din repaus

- 99% in efort
- caracteristici O_2 - Hb

combinatie rapida < 0.1 s
reversibila
fara interventie enzimatica
fara schimbarea valentei Fe^{2+}

1 g Hb fixeaza 1,34 ml O_2 [1,36 - 1,39]
cantitatea de Hb/100 ml de sange = 14-16 g Hb

100 ml de sange
transporta \approx 20 ml de O_2
combinat (saturatie 100%)

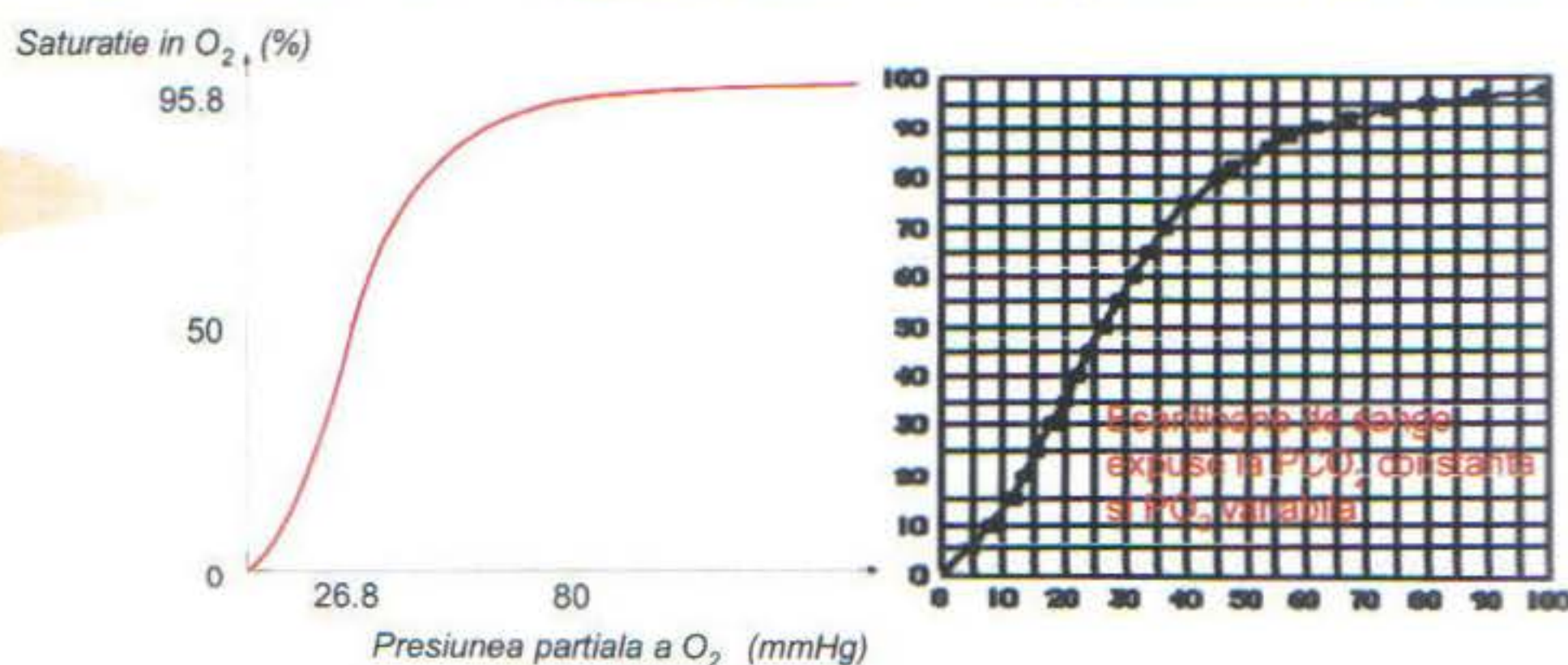
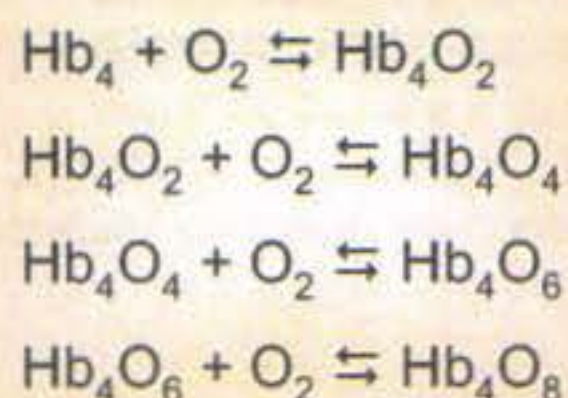
- volumul maxim de O_2 pe care il poate fixa Hb apta pentru aceasta combinatie
- in conditii de $PO_2 = 150 \text{ mmHg}$
 $PCO_2 = 40 \text{ mmHg}$, $T = 38^\circ\text{C}$
- depinde de:
 - cantitatea de Hb
 - factori care influenteaza fixarea



$4,6 \text{ ml } O_2 / 100 \text{ ml sange} = \text{diferenta arterio-venoasa (DAV)}$

$\text{coeficient de extractie tisulara} = DAV / [O_2] \text{ sange arterial} = \% O_2 \text{ extras de catre tesuturi}$

Fixarea O_2 de Hemoglobina



B. Transportul CO_2

CO_2 rezultat din procesele metabolice tisulare strabate membrana celulara, peretele capilar, membrana eritrocitului (difuzibilitate mare) \Rightarrow transportat prin sangele venos \Rightarrow atricul drept \Rightarrow ventricul drept \Rightarrow artera pulmonara \Rightarrow plaman

Forme de transport ale CO_2

- in solutie $\approx 7\%$
- compusi carbaminici $\approx 23\%$
- bicarbonati $\approx 70\%$

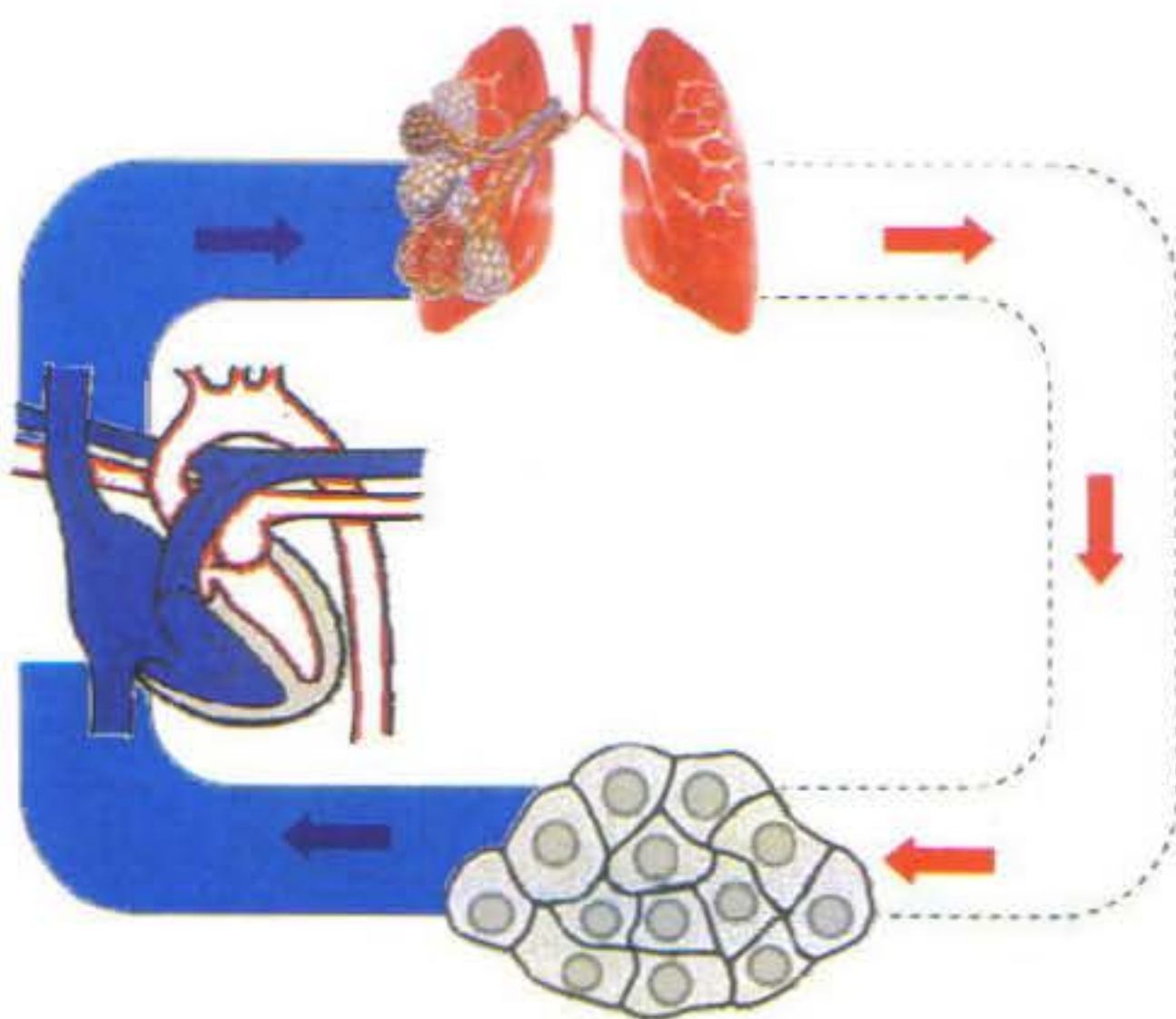


Figura 3. Transportul CO_2 .

Curba de disociere a CO_2

- PCO_2 din sange creste progresiv prin cresterea cantitatii de CO_2 dizolvate \Rightarrow curba nu atinge un platou
- nu exista punct de "saturatie totala" in CO_2
- curba de disociere este rezultanta a celor 3 forme de transport :
 - cantitatea de CO_2 transportata in solutie depinde linear de PCO_2
 - cantitatea de CO_2 transportata sub forma de compusi carbaminici si bicarbonati este dependenta de starea de oxigenare a hemoglobinei \Rightarrow disocierea CO_2 de pe Hb este facilitata de PO_2 crescute (efect Haldane)

Etapa tisulara

schimb de gaze respiratorii
respiratia tisulara

PO_2 la nivelul tesutului este functie de:

- viteza de tranfer sange \Rightarrow tesut
- viteza de utilizare la nivel celular

PO_2 din interstitiu creste o data cu

- debitul sanguin
- tipul de metabolism (intens = $PO_2 \downarrow$; redus = $PO_2 \uparrow$)
- concentratia de Hb din sange ($[Hb] \downarrow \equiv$ Debit sanguin $\downarrow \Rightarrow PO_2 \downarrow$)

Diferenta de PO_2 mare (55-60 mmHg) intre sange si celule \Rightarrow difuziunea rapida a O_2

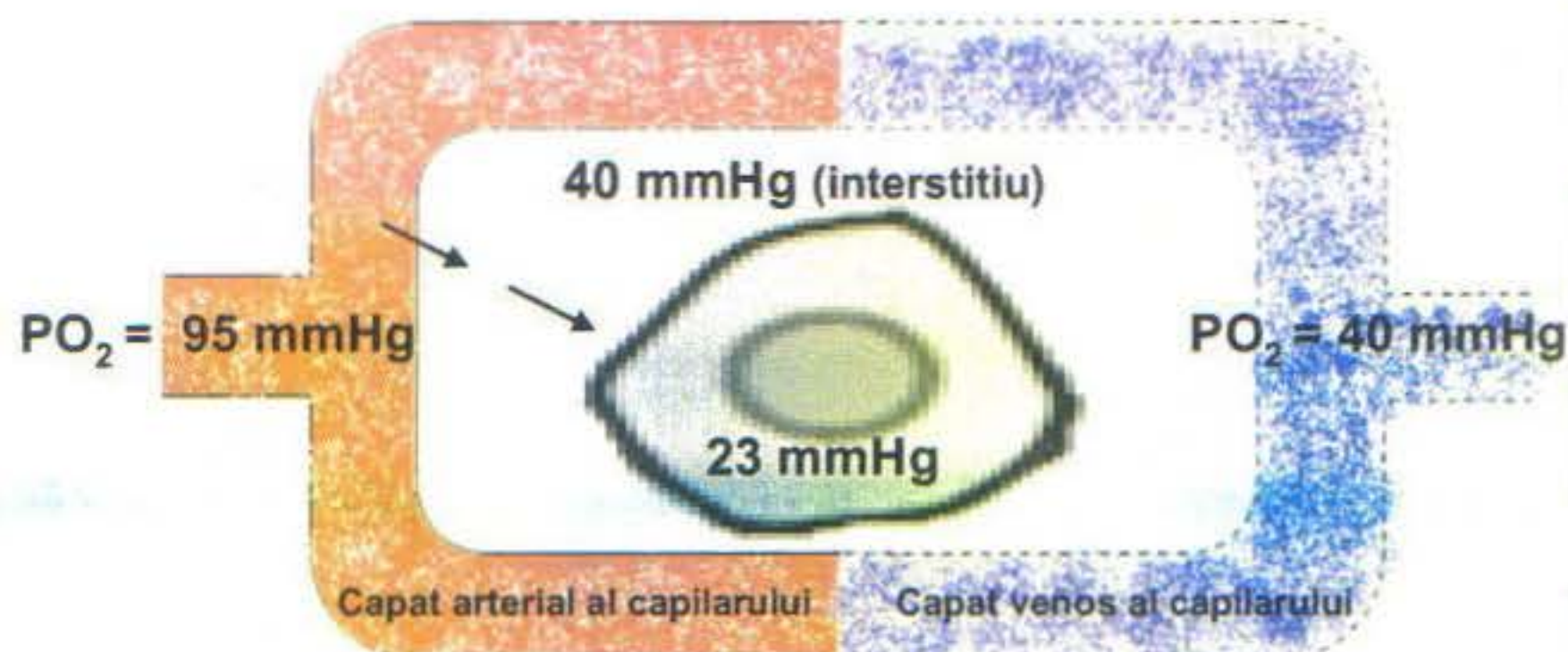


Figura . Transferul CO_2 celula \Rightarrow interstitiu \Rightarrow capilar

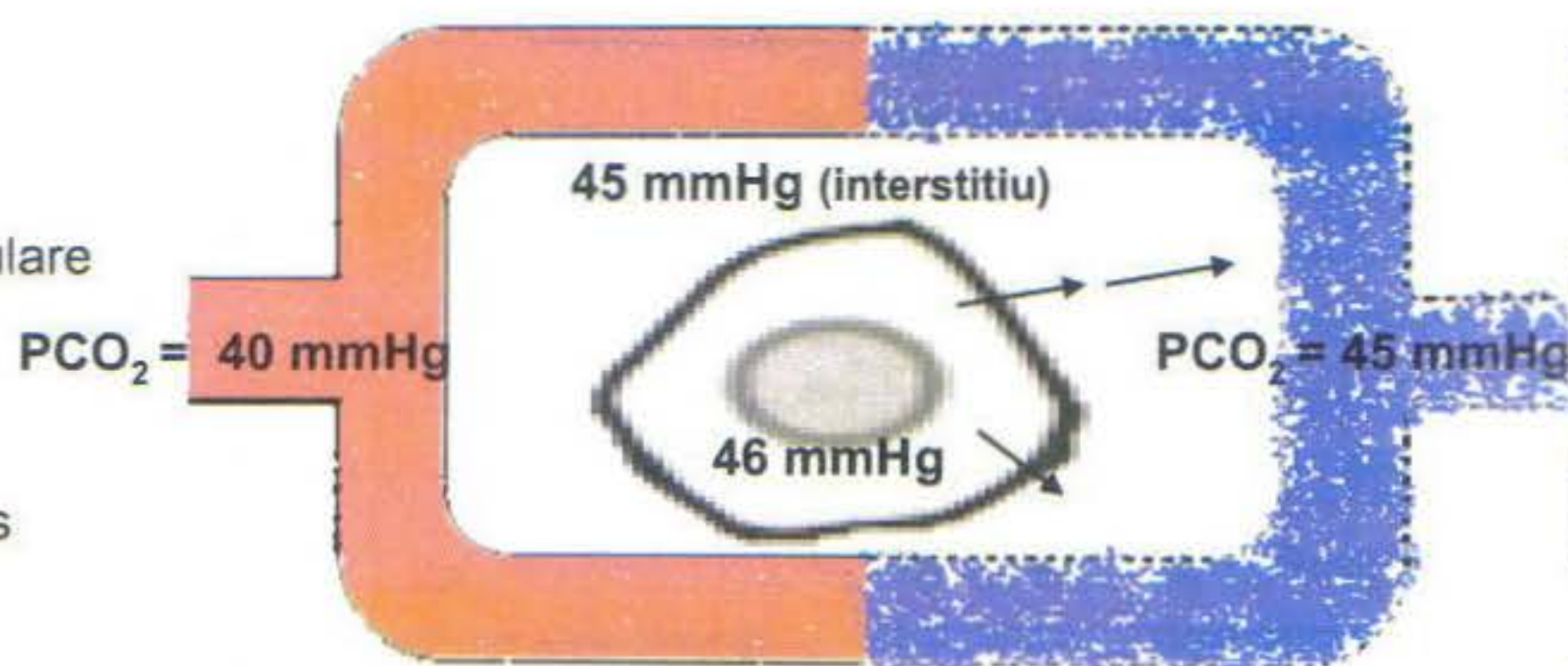
PCO_2 la nivelul tesutului este functie de:

fluxul sanguin

intensitatea proceselor metabolice tisulare

CO_2 are o difuzibilitate crescuta

\downarrow
difuziunea rapida a CO_2 la gradient redus



Respiratia celulara

- decarboxilarea si oxidarea produsilor intermediari ai ciclului Krebs $\Rightarrow CO_2 + H_2O + e^- + H^+$
- eliberarea unor cantitati mari de energie prin transferul de electroni si ioni de hidrogen in lantul transportor de electroni pana la O_2 molecular
- stocarea energiei sub forma de ATP

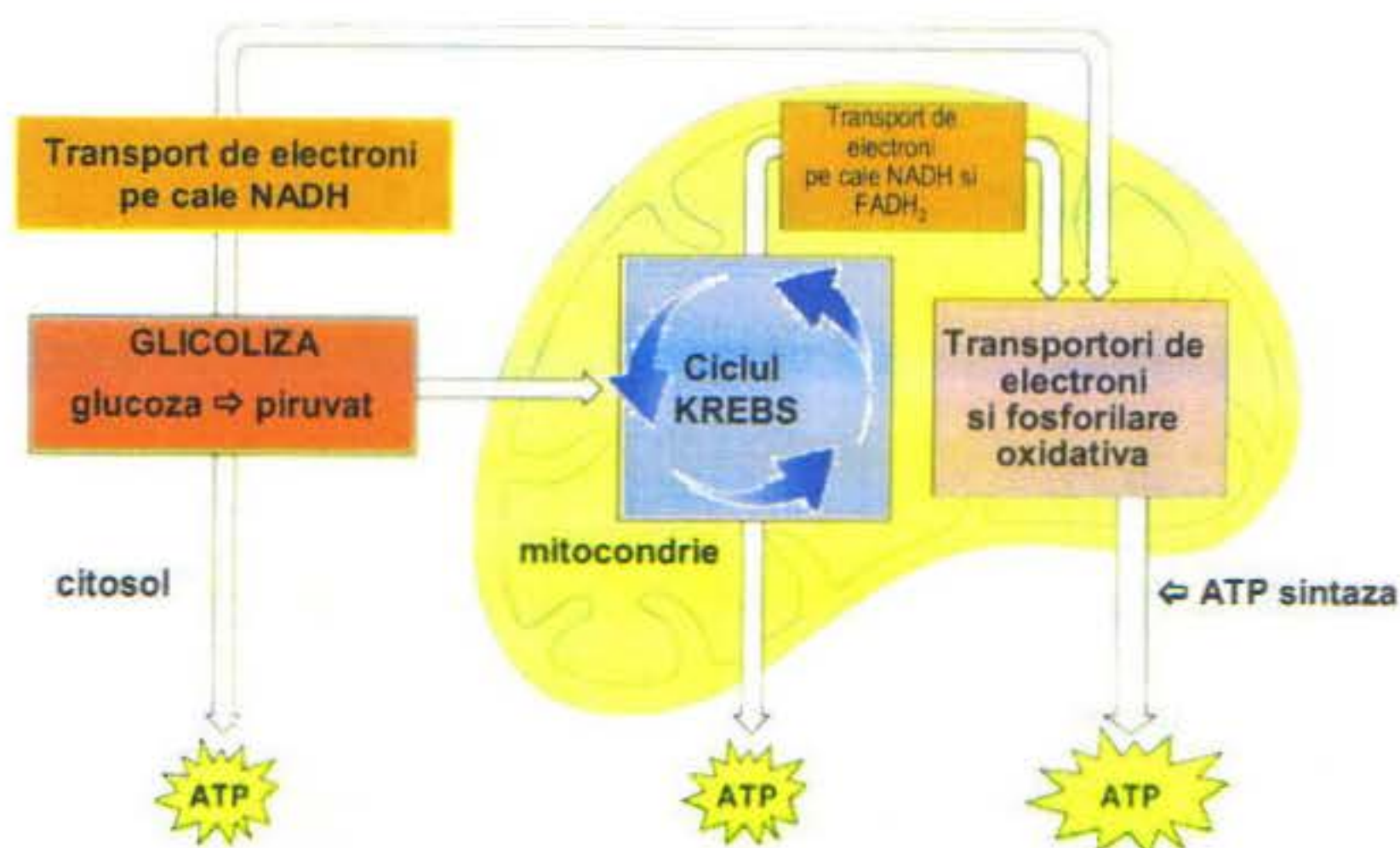


Figura 4. Etapele respiratiei celulare

Respiratia in perioada prenatala

Caracteristici

- corpul este in imersie completa in lichidul amniotic
- plamanul este nefunctional
 - ⇒ schimburile gazoase se realizeaza prin vilozitatile coriale ale placentei
(placenta ⇒ organ tranzitoriu cu rol endocrin, in respiratie, in nutritie, in excretie)
- schimburile gazoase intre sectorul matern (arterializat) si fetal (venos) se realizeaza prin procese de difuziune pasiva pana la egalizarea PO_2 si PCO_2 pe ambele fete ale membranei placentare
- rata schimburilor gazoase depinde de:
 - coeficientul de difuziune al gazelor respiratorii
 - suprafata de schimb (calculata pe baza suprafetei vilozitatilor) este mai mica decat suprafata vilozitatilor (coincide cu suprafata capilarelor vilozitare → $6.4 - 14,5 \text{ m}^2$)
 - grosimea membranei de schimb scade progresiv (valorile cele mai mici sunt la sarcina la termen)
 - gradientul de presiune partiala a gazelor dintre sangele matern si fetal

Funcțiile plamanului in perioada prenatala

- proprii perioadei prenatale
 - contribuie la formarea lichidului amniotic si a lichidului alveolar (pulmonar)
 - lichidul alveolar
 - cantitate - 50 ml
 - compozitie - diferita de a plasmei / lichidului amniotic
 - este produs de secretie al celulelor alveolare
 - lichidul format ⇒ evacuat in faringe de unde este inghitit sau expulzat in sacul amniotic
(≈ 25% din volumul lichidului amniotic)
 - secretia de lichid pulmonar inceteaza dupa nastere
- comune perioadei postnatale
 - rezervor sanguin
 - filtru
 - activare / inactivare de substante biologice active
 - sinteza de surfactant

In functie de varsta de gestatie se produc urmatoarele procese:

- săptămâna 8 - încep mișcările respiratorii
- săptămâna 8 - 15 - mișcări ample
- săptămâna 24 - 26 - există suport morfologic pentru realizarea schimburilor gazoase
- săptămâna 35 - surfactantul este secretat in cantitate suficientă

Irigatia plamanului

- redusa ⇒ cauze - comunicare interatriala
 - sangele din cordul drept nu ajunge in totalitate la plamani:
 1. foramen ovale: AD ⇒ AS
 2. canal arterial: VD ⇒ AP ⇒ Aorta
 - rezistenta vasculara pulmonara crescuta prin vasoconstrictie activa
 - hipoxia → vasoconstrictie
 - vasele au strat muscular bine dezvoltat
- fluxul sanguin pulmonar
 - creste odata cu dezvoltarea fatului si corespunde in timp cu intensificarea sintezei de substante tensioactive
 - contribuie la dezvoltarea plamanului
 - realizeaza aport de elemente necesare metabolismului celulelor din peretii alveolari care sintetizeaza surfactant
 - la om fluxul sanguin utero-placentar este de 500-700 ml/min (25%) iriga uterul si nu participa la schimburile gazoase

Miscarile plamanului

- incep din saptamana a 8-a
- miscarile sunt inconstante si neregulate
- devin evidente in saptamana 12
- ample in saptamana 15-20 – cu antrenare de lichid amniotic
- in ultimele 3- 4 luni miscarile sunt absente ⇨ este impiedicata intrarea de meconiu in plamani (meconiul cuprinde reziduri digerate de lichid amniotic, mucus, produse de secretie a glandelor gastrice excretate de tubul digestiv in lichidul amniotic)
- confirma o functionare normala a plamanului
- integreaza la nivelul centrilor respiratori variate aferente si initiaza semnale eferente spre muschii respiratori
- consecinte:
 - antreneaza lichidul amniotic din / spre plaman
 - antreneaza substantele produse in plaman spre sacul amniotic
 - *ligatura traheei (experimental)* ⇨ scade concentratia de lecitina in lichidul amniotic → dovada ca substanta este produsa in plamani si descarcata in lichidul amniotic
 - ⇨ scade raportul lecitina / sfingomielina (raportul ofera date despre gradul de maturare pulmonara, fiind in lichidul de aspiratie traheala > de 15 la nou nascutul la termen valoarea din aspiratul traheal este de 3 ori mai mare fata de cea din lichidul amniotic)
 - fluxul invers (spre plamani) ⇨ semnificatie necunoscuta
- tipuri de miscari respiratorii
 - Miscarile neregulate*
 - ocupa 40% din timp
 - au frecventa si profunzime variabila si se insotesc inconstant de influx / eflux de lichid amniotic
 - Miscarile suspinoase*
 - 10% din timp
 - au frecventa de 1-4/min
 - apar independent / asociate cu miscarile neregulate
- miscarile rapide respiratorii se asociaza cu miscari ale globilor oculari si cu activitate EEG biparietala de volataj redus
- sunt absente:
 - in stadiul de trezire
 - in somn linistit
- recunosc ritm circadian - maxim intre orele 20 - 21
 - minim intre orele 8 - 9
- sunt corelate cu alti parametri fiziologici:
 - relatie inversa cu concentratia plasmatica de ACTH
 - activitatea cardiaca crescuta (tahicardie, PA > cu 50% fata de nivelul bazal) (creste activitatea simpatiche si descarcarile de catecolamine in circulatia fetala)

Respiratia la nou nascut

Nasterea ⇨ adaptari respiratorii:

- plamanul devine functional ⇨ trecere de la respiratie placentara la respiratia pulmonara
- adaptarile sunt rapide (cateva minute, timp in care se face decolarea placentei si se suspenda circulatia placentara) si se refera la:
 - activitatea centrilor respiratori
 - evacuarea lichidului din plaman si inlocuirea cu aer
 - stabilire unei circulatii pulmonare adecvata ventilatiei
 - modificari ale circulatiei prin cord si vasele mari

Activitatea centrilor respiratori:

- activitatea electrica sesizata inca din perioada fetala (prezenta miscarilor respiratorii)
- la nastere mecanismele nervase sunt complet dezvoltate \Rightarrow intra in functie imediat postnatal
- factorii stimulanti actioneaza asupra proprio-, extero- si interoceptorilor

Exemple:

- stimuli externi: sunete, lumina, mirosuri, presiune, variatii de temperatura, stimuli tactili
- stimuli interni care apar datorita intreruperii circulatiei feto – placentare:
 - cresterea Pa_{CO_2}
 - acidoza
 - scaderea Pa_{O_2} - stimulul principal (orice nastere se insoteste de un grad de hipoxie)
 - experimental se pot declansa respiratii prin clamparea cordonului ombilical

Evacuarea lichidului alveolar

La nastere alveolele sunt colabate datorita tensunii superficiale a lichidului pe care il contin. Pentru a invinge aceasta tensiune superficiala si a deschide alveolele pentru prima oara este nevoie de o forta respiratorie foarte mare.

Odata alveolele deschise este necesara in continuare o forta mai scazuta produsa de musculatura respiratorie pentru realizarea ventilatiei.

Evacuarea lichidului alveolar se realizeaza:

- pasiv \Rightarrow compresiunea toracelui fetal in timpul strabaterii filierei pelvi - genitale (este neesentiala deoarece se evacueaza si la cei cu operatie cezariana)
 - drenare prin:
 - capilarele perialveolare
 - limfatice (30% din lichidul din pulmon si intreaga cantitate de proteine pe care acesta o contine)
 - procesul de drenare este favorizat de:
 - expansiunea toracelui (prin contractia muschilor respiratori)
- \downarrow
scade presiunea intratoracica
 \downarrow
lichidul trece din alveole spre spatiul interstitial

Distensia pulmonului la nastere

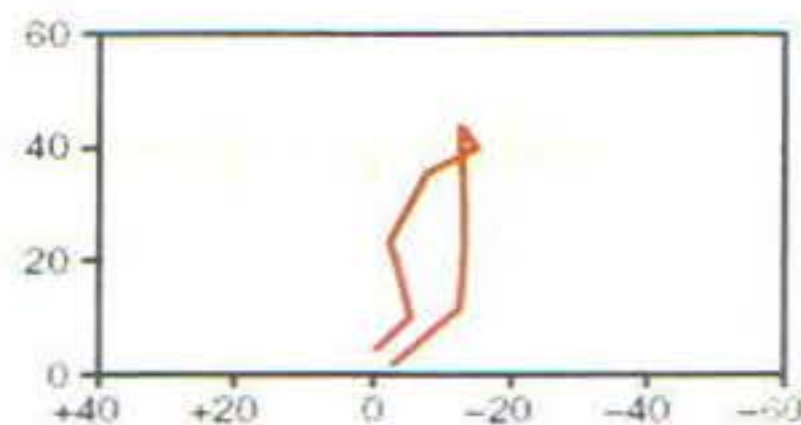
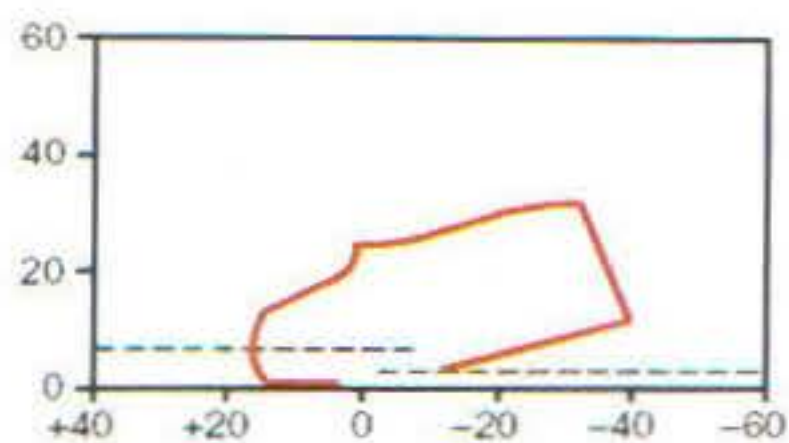
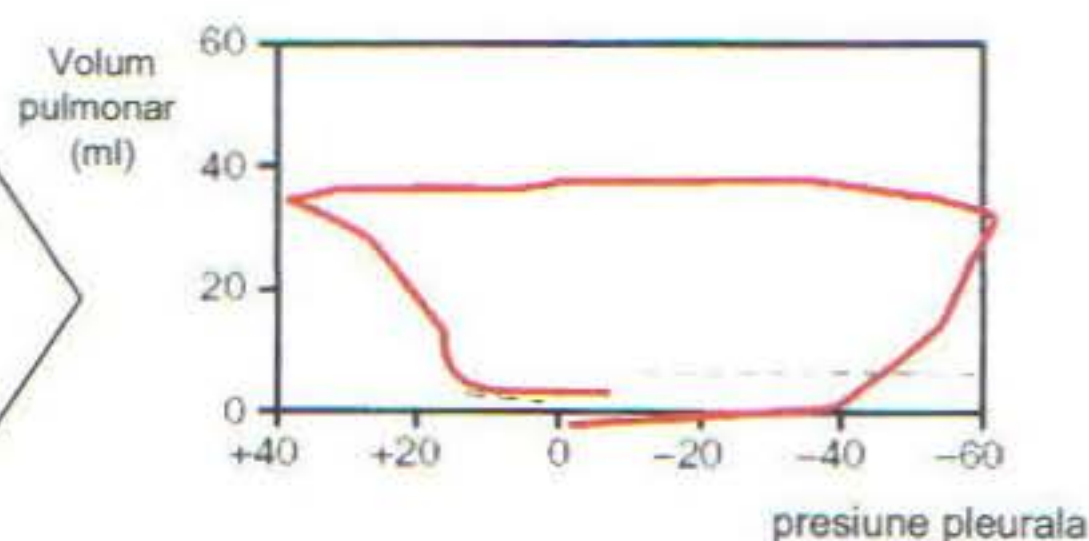
Prima inspiratie a nou-nascutului este foarte viguroasa si produce o presiune pleurala negativa pana la -60 mmHg.

- volumul pulmonar incepe sa creasca numai cand presiunea pleurala atinge -40 cm H_2O (30 mmHg)
- \downarrow
- acumulare de ≈ 40 ml de aer in plaman
 - pentru degonflarea plamanilor este nevoie de o presiune pleurala pozitiva (40 cm H_2O) din cauza fortei de rezistenta vascoasa a lichidului continut in bronhiole

- al doilea ciclu respirator se realizeaza mai usor (necesita pentru producere presiuni mai scazute)

- ciclurile ventilatorii se normalizeaza cam la 40 de min, curba volum-presiune avand incepand din acest moment aspect asemanator cu cel de la adult

Curba presiune - volum a primului ciclu respirator



În orele următoare:

- crește complianța pulmonară de 4-5 ori
- scade cu $\frac{1}{4}$ rezistența la flux (se accentuează depresiunea toracică la sfârșitul expirației și lichidul din conducte este îndepărtat)



- crește capacitatea reziduală funcțională (CRF)
- crește diametrul cailor aeriene mici

Adaptările circulatorii

Modificările pulmonare \Rightarrow modificări cardio-vasculare

- toată cantitatea de sânge care ajunge la inimă \Rightarrow dirijată spre teritoriul pulmonar \Rightarrow hematoză
- după primele respirații \Rightarrow scade rezistența patului vascular pulmonar deoarece:
 - se modifică presiunea parțială a gazelor și pH-ul:
 - crește: P_{AO_2} , P_{aO_2}
 - scade P_{ACO_2} , P_{aCO_2} , $[H^+]$
 - se modifică geometria alveolară prin evacuarea lichidului și înlocuirea cu aer \Rightarrow noi forțe de tensiune care mențin deschise capilarele sanguine \Rightarrow crește fluxul sanguin pulmonar

Inchiderea foramen ovale

(se realizează în primul minut după naștere, se definitivează în câteva săptămâni)
Consecințe:

scade rezistența patului vascular pulmonar
 \downarrow
crește fluxul sanguin pulmonar
 \downarrow
crește volumul sanguin care vine la AS din plămâni
 \downarrow
crește P_{AS} astfel încât $P_{AS} > P_{AD}$
 \downarrow
închide foramen ovale

Inchiderea canalului arterial

- are loc la $\approx 10-30'$ după primele respirații (definitiv în câteva zile)

BIBIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Ader JL, Carré F, Dinh-Xuan AT, Duclos M. *Physiologie générale* (2006), 2e édition, Masson
- Berne R, Levy M. *Principles of Physiology* (1999), 3rd edition C.V. Mosby
- Boron, WF., Boulpaep, EL. *Medical Physiology updated edition* (2005), Elsevier Saunders
- Bruno B. *La logique des oligoelements*. Boiron Eds (1993)
- Costanzo L, *Physiology* (2006), Lippincott Williams & Wilkins
- Darnell J, Lodish H, and Baltimore D, *Molecular cell biology* (1990), 2nd edition, Scientific American Books, New York
- Fitzgerald MJT. *Clinical Neuroanatomy and Related Neuroscience* (2001), Saunders
- Fox SI. *Human Physiology* (2003), 8th Editio, The McGraw-Hill Companies
- Ganog W. *Review of Medical Physiology* (2005), 22nd edition, McGraw-Hill Medical
- Greger R. Windhorst U. *Comprehensive Human Physiology - From Cellular Mechanisms to Integration* (1996), 1st edition Springer;
- Guénard H. *Physiologie humaine* (2001), 3e edition, Pradel
- Guyton H. *Textbook of Medical Physiology* (2005), 11th Ed, Elsevier Saunders
- Haulica I. *Fiziologie umana* (2007), Editia III, Editura Medicală, București
- Johson JB. *Essentials of the Living World* (2005), 1st Edition, McGraw-Hill
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science* (1985), 2nd, McGraw-Hill, New York.
- Berne R. Levy MN. *Physiology* (2003), 5th Edition, Mosby Inc.
- Marieb EN, Hoehn K. *Human Anatomy and Physiology* (2006), 7th Edition, Benjamin Cummings.
- Meyer Ph. *Physiologie humaine* (1980), 2 tirage, Flammarion Médecine Sciences.
- Gheorghe Petrescu, Irina Luciana Dumitriu, Smaranda Goția, Bogdan Gurzu, Georgeta Mihalas
Ion Haulica, Bogdan Cristian Petrescu, Marius Sabău, Simona Mihaela Slătineanu. *Esențial în Fiziologie – Mediul intern, Excreția, Hemodinamica*. Editura Junimea, 2008, pg. 368, ISBN 978-973-37-1261-9
- Pocock G, Richards C, *Human Physiology: The Basis of Medicine* (Oxford Core Texts)(1999) Oxford University Press
- Sabău Marius. *Fiziologia inimii* (1999), University Press, Târgu Mureș
- Saladin K. *Anatomy and Physiology: The Unity of Form and Function* (2003) 3rd Edition, The McGraw -Hill Companies.
- Sherwood L. *Fundamentals of Physiology: A Human Perspective* (2006), Brooks Cole
- Slătineanu Simona Mihaela. *Homeostazia hidroelectrolitică*. Editura Junimea, Iași, 1988
- Silverthorn Dee Unglaub. *Human Physiology - An Integrated*, (2006), 4th Edition, Benjamin Cummings.
- Taylor NG, Best CH. *Bazele fiziologice ale practicii medicale* (1958), Editura Medicală, București
- Tortora GJ, Grabowski SR. *Principles of Anatomy and Physiology, Illustrated Notebook* (2000) John Wiley & Sons
- Vander A, Sherman J., Luciano D, Brière-Chenelière R. *Physiologie humaine* (1995), 3è édition Mc Graw-Hill

Cărți de fiziologie on line :

Essentials of Human Physiology - <http://www.lib.mcg.edu/edu/eshuphysio/program/default.htm>

Textbook in Medical Physiology And Pathophysiology -

<http://www.mfi.ku.dk/ppaulev/content.htm>

Jaakko Malmivuo and Robert Plonsey: *Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields* (1995), Oxford University Press, New York -

<http://butler.cc.tut.fi/~malmivuo/bem/bembook/>

Site-uri web:

www.dkimages.com/

www.gettyimages.com

http://www.cristina.prof.ufsc.br/md_cardiovascular.htm

<http://www.fleshandbones.com/default.cfm>

<http://www2.hawaii.edu/~rsnider/AandPsites.html>

<http://www.simquest.com/gallery2.htm>

<http://entochem.tamu.edu/neurobiology/index.html>

<http://www.educnet.education.fr/bio/annuaire/animvid2.htm>

<http://www.mhhe.com/biosci/genbio/espv2/data/animals/002/index.html>

http://www.pennhealth.com/health_info/animationplayer/

<http://www.pearsonhighered.com/>

<http://www.rnceus.com/hemo/bloodflo.htm>

ISBN 978-983-7682-85-7